TUMEURS CARCINOÏDES DU GRÊLE

A propos de trois cas dont deux sécrétants

André GEOFFROY

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0018

855

UNIVERSITE DE MARSEILLE

FACULTE DE MEDECINE

Tumeurs carcinoïdes du grêle

A propos de trois cas dont deux sécrétants

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant

la Faculté de Médecine de Marseille

18 Décembre 1969 - 18 h.

par

André GEOFFROY

né le 27 Août 1941, à Marseille (B.-du-Rh.)

Interne des Hôpitaux de Toulon

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

MM. H. MONGES	Professeur	Président
A. LENA	Professeur	Assesseurs
H. PAYAN	Professeur	
DELMONT	Professeur Agrégé	
L. PEDINIELLI	Docteur Chargé de cours à la Faculté	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : H. GASTAUT.
Doyen honoraire : G. MORIN.
Assesseurs : Ch. GREBUS et J. CHARPIN.
Attaché principal, Chef des Services Administratifs : P. MOUCHET.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, DE VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD, VIGNOLI, PIERI.

Professeurs titulaires de chaires

Anatomie	MM. GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUD
Bactériologie et Virologie	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et hydrologie	PASTOR
Chimie biologique	DERRIEN

Chimie minérale	MM. MOURGUE
Clinique cardiologique et cardiologie expérimentale	JOUVE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	LENA
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	SALMON
Clinique de chirurgie thoracique	DOR
Clinique dermatologique	HADIDA
Clinique d'endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique médicale	N...
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang	OLMER
Clinique des maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	MONGES H.
Clinique médicale infantile	BERNARD R.
Clinique de neurologie	B0UD0URESQUES
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	SERMENT
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique	CHARPIN
Clinique psychiatrique	SUTTER
Clinique rhumatologique	RECORDIER
Clinique stomatologique	LACHARD
Clinique urologique	DUCASSOU
Electroradiologie	LEGRE
Histologie et embryologie	PICARD
Histologie et embryologie	STAHL
Hygiène et médecine sociale	SAUTET
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	GRANJON
Pathologie interne	MOUREN
Pharmacie chimique et Législation pharmaceutique	CRISTAU
Pharmacie galénique et Matière médicale	BERNARD P.
Pharmacologie pharmaceutique	MERCIER J.
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physique	DUBOULOZ
Physique médicale	ROUX
Thérapeutique	SIMONIN
Toxicologie	VIALA
Zoologie et microbiologie	GREBUS

Professeurs titulaires à titre personnel

Chirurgie.	MM. BOURGEON René
Ophtalmologie.	FARNARIER
Chirurgie thoracique et chirurgie du cœur.	HOUEL
Chirurgie générale.	IMBERT
Anatomie pathologique.	LAFFARGUE
Pédiatrie.	ORSINI
Anatomie pathologique.	PAYAN
Chirurgie.	SERAFINO
Microbiologie.	TAMALET
Oto-rhino-laryngologie.	TISSIE
Immunologie.	DEPIEDS

Professeurs sans chaire

MM. DESANTI, GEVAUDAN, CORRIOL, BARET, JULLIEN, DALMAS, TOGA, DUMON, CARCASSONNE, GASGARD, MURATORE, ZWIRN.

Maîtres de conférences agrégés

MM. ACHARD
ARDISSON
ARNOUX A.
BATTESTI
BENARD P.-M.
BIMAR
BOUYALA
BUISSON
BUREAU
CLAUSTRE
CHEVROT
CODACCIONI
COMBALBERT
COURBIER
DELMONT
CREVAT
DOR
FRANÇOIS
FOURNIER
GARCIN
GAUTHIER
GAYTE-SORBIER
GERARD
GIRAUD F.
GHIGLIONE
GRIMAUD

MM. GUERINEL
HUGUET
IMBERT Paul
Mme JOUVE
MM. KAPHAN
LANZA Maurice
LOUCHET
MONGIN
MONTIES
NICOLI
PLASSE
RAYBAUD C.
REYNAUD
RICHAUD
RICHELME
ROLLAND
SALAMON
SARACCO
SARLES
SEDAN
SEITE
SOULAYROL
SPITALIER
TARANGER
TATOSSIAN
VITRY

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BREMOND
BRICOT
CARCASSONNE Y.
CASANOVA
COIGNET
COMITI
GARES
JEAN
MICHOTEY
MONGES André
REBOUD
RUF
TEMINE
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
BOURRET
CHAUVIN
DEVIN
FIGARELLA
GAMBARELLI
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

A MES PARENTS

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur H. MONGES

Nous gardons le vivant souvenir de son enseignement.

Qu'il veuille bien recevoir, par ce modeste, ouvrage, l'hommage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A notre Jury de Thèse,

Monsieur le Professeur A. LENA

Monsieur le Professeur H. PAYAN

Monsieur le Professeur Agrégé DELMONT

Ils nous ont accueillis cordialement et ont volontiers accepté de juger notre travail.

Nous les remercions pour l'enseignement qu'ils nous ont donné au cours de nos études.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur Laurent PEDINIELLI

Chirurgien des Hôpitaux de Toulon

Votre enseignement nous est toujours très précieux. L'énergie que vous mettez dans le travail stimule votre entourage et nous incite à suivre votre exemple.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail, nous tenons à vous en remercier.

A VOUS,

A TOI,

SOMMAIRE

INTRODUCTION ... 23

HISTORIQUE ... 25

I. - LES TUMEURS CARCINOIDES DU TUBE DIGESTIF.
RAPPEL DES DONNEES CLASSIQUES

A - **Etude anatomique**

1 - La cellule de Kultschizky-Masson ... 29

2 - Les carcinoïdes ... 30

a) La tumeur primitive
— Macroscopie
— Microscopie optique
— Microscopie électronique

b) Les caractères anatomiques et évolutifs ... 32
— Macroscopie des métastases
— Histo-physiologie des métastases

B - **Etude physio-pathologique**

1 - Métabolisme de la sérotonine ... 32

2 - Répartition de la sérotonine dans l'organisme ... 33

3 - Histochimie de la sérotonine ... 34

4 - Actions physiologiques de la sérotonine ... 34

5 - Physio-pathologie de la carcinoïdose ... 34

C - **Etude clinique**

1 - Le syndrome tumoral ... 36

2 - Le syndrome carcinoïdien ... 37

a) Accidents paroxystiques ... 37
— Les troubles cutanés
— Les troubles vaso-moteurs cutanés
— Les troubles respiratoires
— Les troubles cardio-vasculaires

b) Accidents permanents ... 38
— Les troubles cutanés
— Les troubles nerveux
— Les troubles digestifs
— Les troubles cardiaques
— Les troubles hydriques
— Les troubles articulaires

3 - Etude biologique ... 40

a) Sérotonine sanguine ... 40

b) Sérotoninémie par stimulation digestive ... 40

c) Dosage de l'acide 5-hydroxy indole acétique urinaire 41

d) Etude des métabolites urinaires du tryptophane par chromatographie ... 41

D - **Etude évolutive** ... 42

E - **Etude thérapeutique** ... 43

II - EXPOSE DES TROIS OBSERVATIONS

A - **Observation I** ... 45

B - **Observation II** ... 47

C - **Observation III** ... 51

III - COMMENTAIRES

A - **Sur le plan anatomique** ... 57

1 - Siège ... 57

2 - Taille, couleur, nombre ... 57

3 - Métastases ... 58

4 - Associations ... 59

B - **Sur le plan clinique** ... 60

1 - Les circonstances de découverte ... 60

2 - Le syndrome carcinoïdien ... 61

a) Les troubles vaso-moteurs cutanés ... 61

b) Les troubles digestifs ... 63

c) Les troubles respiratoires ... 63

d) Les troubles cardio-vasculaires ... 63

C - **Sur le plan biologique** ... 64

D - **Sur le plan thérapeutique** ... 64

1 - Traitement chirurgical ... 64

2 - Radiothérapie ... 65

3 - Traitement médical ... 66

a) Corticothérapie ... 66

b) Chimiothérapie ... 66

c) Antisérotonines ... 66

d) Antimétaboliques ... 66

e) Antihistaminiques ... 66

f) Antikallicreiniques ... 67

g) Traitement symptomatique ... 67

IV. - CONCLUSIONS ... 69

V. - BIBLIOGRAPHIE ... 71

INTRODUCTION

La tumeur carcinoïde du tube digestif représente la prolifération des cellules chromo-argentaffines ou cellules de KULTSCHITZKY-MASSON depuis l'œsophage sous-diaphragmatique jusqu'au rectum. cellules normalement situées au fond des cryptes glandulaires du tube digestif et possédant la propriété de sécréter la sérotonine. La prolifération métastatique de cette tumeur se situe au niveau de tous les organes et dans le squelette mais avec une prédilection pour le foie.

La tumeur carcinoïde ne se développe pas exclusivement au niveau du tube digestif. Elle peut également apparaître au niveau des bronches, des ovaires, des testicules et des glandes salivaires.

L'expression clinique de la tumeur carcinoïde est double. Un syndrome tumoral concrétisé par des signes occlusifs et un syndrome carcinoïdien, le syndrome de BJORCK-WALDENSTROM, constitué d'une part d'un ensemble d'accidents paroxystiques et permanents englobant des troubles vaso-moteurs cutanés, digestifs, respiratoires, cardiovasculaires, nerveux, hydriques et articulaires, et d'autre part de troubles biologiques représentés essentiellement par une hypersérotoninémie et une élévation des 5-hydroxy indole acétique urinaire (5-HIA). Cette maladie endocrinienne métabolique constitue la carcinoïdose de WALDENSTROM.

HISTORIQUE

L'histoire des tumeurs carcinoïdes de l'intestin s'est édifiée en quatre étapes.

La première commence avec la découverte anatomique et la description de petites tumeurs jaunâtres développées dans la sous-muqueuse du tube intestinal par LUBARSCH, en 1886, qui les avait prises pour des carcinomes. C'est à OBERNDORFER (1907) que l'on doit le terme de carcinoïde qui marque à la fois les similitudes frappantes de ces tumeurs avec les carcinomes et les différences cliniques, notamment la lenteur particulière de leur évolution et leur faible activité métastatique qui les opposent aux autres cancers digestifs.

Entre temps, NICOLAS (1890) identifie une structure cellulaire intestinale, jusque-là inconnue, que KULTSCHITZKY décrit (1897) et que précisent MASSON et GOSSET (1914) : ces auteurs reconnaissent à la cellule de KULTSCHITZKY la propriété de fixer, dans les nombreuses gouttelettes lipoïdiques qu'elle contient, les colorants argentiques et chromiques.

Depuis, les cellules intestinales de KULTSCHITZKY-MASSON sont souvent appelées cellules entéro-chromaffines ou argentaffines. Les tumeurs qui en dérivent ont d'abord été appelées argentaffinomes ou chromaffinomes.

C'est à MASSON (1928) que revient le mérite d'identifier ces chromaffinomes aux tumeurs carcinoïdes d'OBERNDORFER et LUBARSCH, et, dès lors, le terme de "tumeurs carcinoïdes" désigne des épithéliomas développés aux dépens des cellules de NICOLAS-KULTSCHITZKY-MASSON caractérisées par une évolution lente et une faible activité métastatique.

La deuxième étape est celle de la connaissance clinique. Des observations, associant des tumeurs carcinoïdes du grêle et des manifestations cliniques diverses, sont publiées. Elles vont permettre

D - **Etude évolutive** ... 42

E - **Etude thérapeutique** ... 43

II - EXPOSE DES TROIS OBSERVATIONS

A - **Observation I** ... 45

B - **Observation II** ... 47

C - **Observation III** ... 51

III - COMMENTAIRES

A - **Sur le plan anatomique** ... 57

1 - Siège ... 57

2 - Taille, couleur, nombre ... 57

3 - Métastases ... 58

4 - Associations ... 59

B - **Sur le plan clinique** ... 60

1 - Les circonstances de découverte ... 60

2 - Le syndrome carcinoïdien ... 61

a) Les troubles vaso-moteurs cutanés ... 61

b) Les troubles digestifs ... 63

c) Les troubles respiratoires ... 63

d) Les troubles cardio-vasculaires ... 63

C - **Sur le plan biologique** ... 64

D - **Sur le plan thérapeutique** ... 64

1 - Traitement chirurgical ... 64

2 - Radiothérapie ... 65

3 - Traitement médical ... 66

a) Corticothérapie ... 66

b) Chimiothérapie ... 66

c) Antisérotonines ... 66

d) Antimétaboliques ... 66

e) Antihistaminiques ... 66

f) Antikallicreiniques ... 67

g) Traitement symptomatique ... 67

IV. - CONCLUSIONS ... 69

V. - BIBLIOGRAPHIE ... 71

INTRODUCTION

La tumeur carcinoïde du tube digestif représente la prolifération des cellules chromo-argentaffines ou cellules de KULTSCHITZKY-MASSON depuis l'œsophage sous-diaphragmatique jusqu'au rectum, cellules normalement situées au fond des cryptes glandulaires du tube digestif et possédant la propriété de sécréter la sérotonine. La prolifération métastatique de cette tumeur se situe au niveau de tous les organes et dans le squelette mais avec une prédilection pour le foie.

La tumeur carcinoïde ne se développe pas exclusivement au niveau du tube digestif. Elle peut également apparaître au niveau des bronches, des ovaires, des testicules et des glandes salivaires.

L'expression clinique de la tumeur carcinoïde est double. Un syndrome tumoral concrétisé par des signes occlusifs et un syndrome carcinoïdien, le syndrome de BJORCK-WALDENSTROM, constitué d'une part d'un ensemble d'accidents paroxystiques et permanents englobant des troubles vaso-moteurs cutanés, digestifs, respiratoires, cardiovasculaires, nerveux, hydriques et articulaires, et d'autre part de troubles biologiques représentés essentiellement par une hyper-sérotoninémie et une élévation des 5-hydroxy indole acétique urinaire (5-HIA). Cette maladie endocrinienne métabolique constitue la carcinoïdose de WALDENSTROM.

HISTORIQUE

L'histoire des tumeurs carcinoïdes de l'intestin s'est édifiée en quatre étapes.

La première commence avec la découverte anatomique et la description de petites tumeurs jaunâtres développées dans la sous-muqueuse du tube intestinal par LUBARSCH, en 1886, qui les avait prises pour des carcinomes. C'est à OBERNDORFER (1907) que l'on doit le terme de carcinoïde qui marque à la fois les similitudes frappantes de ces tumeurs avec les carcinomes et les différences cliniques, notamment la lenteur particulière de leur évolution et leur faible activité métastatique qui les opposent aux autres cancers digestifs.

Entre temps, NICOLAS (1890) identifie une structure cellulaire intestinale, jusque-là inconnue, que KULTSCHITZKY décrit (1897) et que précisent MASSON et GOSSET (1914) : ces auteurs reconnaissent à la cellule de KULTSCHITZKY la propriété de fixer, dans les nombreuses gouttelettes lipoïdiques qu'elle contient, les colorants argentiques et chromiques.

Depuis, les cellules intestinales de KULTSCHITZKY-MASSON sont souvent appelées cellules entéro-chromaffines ou argentaffines. Les tumeurs qui en dérivent ont d'abord été appelées argentaffinomes ou chromaffinomes.

C'est à MASSON (1928) que revient le mérite d'identifier ces chromaffinomes aux tumeurs carcinoïdes d'OBERNDORFER et LUBARSCH, et, dès lors, le terme de "tumeurs carcinoïdes" désigne des épithéliomas développés aux dépens des cellules de NICOLAS-KULTSCHITZKY-MASSON caractérisées par une évolution lente et une faible activité métastatique.

La deuxième étape est celle de la connaissance clinique. Des observations, associant des tumeurs carcinoïdes du grêle et des manifestations cliniques diverses, sont publiées. Elles vont permettre

d'isoler peu à peu les éléments du syndrome clinique qui traduit l'existence de ces tumeurs.

C'est surtout aux auteurs scandinaves qu'on doit l'ouverture de cette ère clinique. SCHOLTE (1931) publie le cas d'un angiome télangectasique cutané, avec une endocardite chronique chez une femme atteinte de carcinoïde du grêle. En 1933, SCHOLTE, puis CASSIDY constatent et soulignent l'association tumeurs du grêle et troubles vaso-moteurs. La même année, ARNETT et LONG rapportent l'observation d'une sténose congénitale de l'artère pulmonaire avec accès de cyanose chez une femme décédée d'une tumeur carcinoïde. En 1934, MILLMANN publie un cas de double sténose tricuspidienne et pulmonaire compliquant une tumeur carcinoïde de l'intestin grêle avec métastases hépatiques. Cette affinité des métastases pour le foie est ensuite signalée par MOULONGUET (1942) et enfin considérée comme un des caractères essentiels des tumeurs carcinoïdes par BARRET, DELARUE et MOUTIER (1944).

La troisième étape est biologique. ERSPAMER et VIALI extraient des tumeurs carcinoïdes une substance qu'ils appellent "entéramine" que RAPPORT, GREEN et PAGE identifient en 1948 à la sérotonine isolée du sérum sanguin. Puis, les travaux entrepris par ERSPAMER, de 1940 à 1950, démontrent que la sérotonine est sécrétée à l'état normal par les cellules de KULTSCHITZKY.

La dernière étape permet la synthèse de tous ces faits par plusieurs équipes à partir de 1952. BJORK, AXEN et THORSON publient l'observation d'un homme de 19 ans atteint d'une cardiopathie avec cyanose et d'une tumeur carcinoïde du jéjunum avec métastases hépatiques. Ils émettent l'hypothèse qu'il existe une relation de cause à effet entre la tumeur intestinale et les métastases d'une part, les troubles vasomoteurs et la cardiopathie d'autre part. Après la publication de deux cas semblables par WALDENSTROM et JUNBERG, puis BJORKMAN, les auteurs suédois admettent dès lors que l'association d'un syndrome clinique intestinal et endocrinien peut être en relation avec une tumeur carcinoïde du tube digestif.

A la même époque, des auteurs suisses, ISLER et HEDINGER, présentent trois cas de tumeur carcinoïde digestive avec métastases pulmonaires et lésions cardiaques.

Après la description du "flush syndrom" par BJORCK, LEMBECK prouve que les cellules entéro-chromaffines tumorales peuvent élaborer une quantité très importante de sérotonine, suffisante pour déclencher l'orage vasomoteur représenté par le "flush".

BJORCK, AXEN, THORSON d'une part, ISLER, HEDINGER d'autre part, enfin ROSEMBAUM, SAUTER et CLAUDOW estiment que la présence de métastases dans le foie est nécessaire pour que le syn-

drome apparaisse : l'hypersécrétion de sérotonine par la tumeur primitive et les métastases peut atteindre un niveau tel que les organes détruisant cette substance (foie, poumon) se trouvent débordés.

PERNOW et WALDENSTROM mettent au point le dosage sanguin de la sérotonine qui permet de déceler l'élévation du taux sanguin chez les malades présentant un "flush syndrom". Ils appellent la maladie carcinoïdose et THORSON donne au syndrome clinique le nom de syndrome carcinoïdien.

En France, c'est un mémoire de PICARD, en 1956, qui fait connaître l'association anatomo-clinique des carcinoïdes gastro-intestinaux. En 1957, GEFFROY publie le premier cas français de carcinoïdose à point de départ digestif. En 1960, SOULIE et DI MATTEO présentent la première observation française de tumeur carcinoïde intestinale associée à une lésion orificielle du cœur droit.

Enfin, il faut également mettre en exergue les travaux de PAGES et, récemment, quelques observations de carcinoïdes ont été publiées à l'Académie de Chirurgie, à la Société de Gastro-Entérologie (MOUCHET, LEGER et S. BLONDIN) et dans "Marseille Médical" (PEDINIELLI).

I

LES TUMEURS CARCINOIDES DU TUBE DIGESTIF

Rappel des données classiques

A) ETUDE ANATOMIQUE

Les tumeurs carcinoïdes sont définies comme une prolifération des cellules chromo-argentaffines ou cellules de KULTSCHITKZY-MASSON au niveau de la paroi digestive.

1° LA CELLULE DE KULTSCHITZKY-MASSON

Est une cellule normale du tube digestif sous-diaphragmatique située électivement au fond des cryptes glandulaires.

Elle est de forme cylindrique ou piriforme, caractérisée surtout par la présence de granulations apparaissant au niveau de son pôle basal. La cellule est douée d'un pouvoir réducteur (argento-réduction), donne une diazo-réaction positive liée à la présence de radicaux phénols. Ces propriétés sont dues à l'élaboration de la sérotonine. Il existe des cellules chromo-argentaffines incomplètement ou complètement sécrétantes.

Les travaux de MASSON et de FEYRTER (56) classent la cellule de KULTSCHITZKY comme étant un des éléments d'un système cellulaire dit système des cellules claires. Ce système cellulaire serait disséminé dans de nombreux tissus et organes tributaires de commandes nerveuses et hormonales (ante-hypophyse selon PAGES). Tantôt ces cellules restent claires et non fonctionnelles, tantôt elles

subissent une maturation aboutissant au niveau du tube digestif à la formation de la cellule de KULTSCHITZKY-MASSON.

2° LES CARCINOIDES

a) LA TUMEUR PRIMITIVE

1) **Macroscopie.** — La tumeur peut être située en tous points du tube digestif mais avec une prédilection pour l'intestin grêle et avec une plus grande fréquence dans l'iléon. La tumeur présente un aspect ferme, de coloration jaunâtre, de volume variable de quelques millimètres jusqu'à la taille d'une orange. On peut rencontrer simultanément plusieurs localisations. Ces formes multiples ne sont pas rares (30 % d'après GEFFROY, 69).

La prolifération tumorale se réalise dans la sous-muqueuse intestinale, refoulant la muqueuse le plus souvent sans léser ses structures. La muqueuse est pâle ou congestive, parfois parcourue de stries blanchâtres. L'ulcération paraît exceptionnelle. L'extension se fait par le bord mésentérique entraînant ainsi une infiltration rétractile de la paroi. Le méso correspondant contient le plus souvent un ou plusieurs ganglions métastatiques. Le méso infiltré subit une transformation fibreuse responsable ainsi de l'aspect coudé de l'anse intestinale.

2) **Microscopie optique.** — Les tumeurs carcinoïdes sont formées de cordons cellulaires anastomosés entre eux, creusés de nombreuses cavités acineuses. Ces lobules tumoraux, entourés d'une basale continue, sont disposés dans un stroma conjonctif riche en faisceaux collagènes, parcouru par de nombreux vaisseaux. Les cellules tumorales sont hypertrophiées, polygonales ou cylindro-cubiques. Le noyau est central, arrondi, ponctué de petites granulations chromatiques. Il est à noter une pauvreté en mitoses et une rareté des atypies nucléaires. Le cytoplasme contient des granulations supérieures au taux normal. Les grains sont acidophiles, argyrophiles et surtout argento-réducteurs.

3) **Microscopie électronique** (VERLEY, 203-204). — Les cellules tumorales apparaissent étroitement accolées les unes aux autres. Les limites sont droites ou sinueuses. Les cellules ne participant pas à la constitution d'une cavité centro-acineuse ne comprennent que des desmoses. Les cavités centro-acineuses sont limitées par le pôle apical souvent effilé de plusieurs cellules adjacentes dont le bord cellulaire libre se couvre de microvillosités longues et régulières.

Après fixation à l'acide osmique, le noyau apparaît ovale, à gros nucléole dense. La charpente chromatinienne, finement disposée, présente quelques mottes plus denses au contact des enveloppes

nucléaires, séparées par des zones de moindre densité en regard des pores nucléaires qui sont nombreux.

L'espace périnucléaire est de largeur inégale, souvent en communication avec des sacs ergastoplasmiques dilatés, de petits amas de ribosomes et de nombreuses mitochondries globuleuses à crêtes internes rares et espacées, à matrice de très faible densité, totalement dépourvue de granules mitochondriaux..

L'appareil de GOLGI est d'importance variable, plus souvent de petite taille, sans polarité nette par rapport aux cavités pseudoglandulaires. Les granules sécrétoires représentent les structures les plus caractéristiques des cellules tumorales. Leur forme est ronde ou ovale. Leur taille est de 200 à 300 millimicrons. Leur nombre et leur distribution sont irréguliers. Lorsque la cellule participe à la formation d'une cavité pseudoglandulaire, le pôle dirigé vers la lumière est le plus souvent pauvre ou totalement dépourvu de grains sécrétoires. Une membrane continue entoure toujours le grain de sécrétion. Bien distinctes de ces grains, de nombreuses inclusions denses et polymorphes s'observent dans le cytoplasme. Elles répondent vraisemblablement à des lysosomes et leur abondance est frappante.

Lorsque la préparation est fixée au préalable avec la glutaraldéhyde, des modifications apparaissent. Le noyau conserve sa forme ovoïde, tandis que la chromatine apparaît plus irrégulièrement disposée avec des mottes plus grossières et une margination plus prononcée au contact de la membrane nucléaire. La densité du cytoplasme est augmentée et on note l'accentuation de tous les organites cellulaires et de toutes les membranes. La modification la plus apparente intéresse les granules sécrétoires. Ces grains deviennent beaucoup plus polymorphes. Leur densité est plus variable et l'on note la présence de nombreux granules de faible densité qui n'étaient pas apparents après seule fixation osmique. Le nombre de grains augmente au bénéfice des granules les moins denses. Les rapports entre l'appareil de GOLGI et les granules sécrétoires sont intéressants : on trouve au contact de l'appareil de GOLGI de nombreuses vésicules à contour de densité variable évoquant bien l'apparition possible du grain sécrétoire à ce niveau.

L'étude au microscope électronique nous fait pénétrer plus profondément dans l'intimité de la structure cellulaire de ce type de tumeurs. Cependant, cette étude ne nous explique pas les caractéristiques véritablement particulières de ces proliférations cellulaires ; en effet, les critères cellulaires de malignité sont peu apparents, les atypies nucléo-protoplasmiques, les mitoses et les anomalies de mitoses sont rares. Ces tumeurs ont une tendance envahissante dans la paroi digestive mais tendance lente. De plus, l'étude histo-chimique nous montre des propriétés d'argyrophilie, de réduction, de diazoréaction, de fluorescence. Ces réactions sont importantes dans les

carcinoïdes. Le dosage de la sérotonine par extraction à partir de pièces fraîches confirme son élaboration en quantités élevées par les carcinoïdes du grêle. OATES (133) a montré la présence d'un enzyme catalysant la formation d'une plasmakinine (bradykinine) dont le rôle physio-pathologique paraît important.

b) LES CARACTERES ANATOMIQUES ET EVOLUTIFS

1) **Macroscopie des métastases.** — Les métastases peuvent apparaître dans la plupart des organes et dans le squelette.

Leurs dimensions sont variables. Les métastases hépatiques peuvent occuper un lobe entier ou cribler le foie de nodules inégaux. Les métastases présentent une évolution particulière. Peu ou pas sécrétantes, elles peuvent être tolérées par l'organisme. Certaines d'entre elles seraient même susceptibles d'une régression spontanée (GEFFROY, 67).

2) **Histo-physiologie des métastases.** — Les métastases présentent la structure des tumeurs primitives pouvant être ou non sécrétantes. Dans les conditions de métastases fortement sécrétantes (métastases hépatiques), le syndrome carcinoïdien dû à un hypermétabolisme tumoral survient.

Des lésions pathologiques diverses revêtent une certaine fréquence. Atteinte du péritoine, essentiellement dans les formes infiltrantes ; la séreuse subit avec une relative fréquence une transformation fibreuse. Atteinte de la peau (atrophie épidermique et sclérose dermique), du rein (épaississement de la membrane glomérulaire), du système nerveux (œdème cérébral). Ces lésions ont surtout été étudiées au niveau du cœur. Elles atteignent électivement l'endocarde droit. Ce dernier subit un épaississement fibreux blanchâtre, plus ou moins étendu sur les parois ventriculaires et auriculaires, sur les piliers, les cordages et les valves tricuspides et pulmonaires, aussi bien le long de leur bord libre que de leurs bords latéraux qui peuvent se souder, entraînant un rétrécissement orificiel. D'après CLARK et BATES (28), cet épaississement fibreux serait constitué par des couches de fibrine subissant une organisation hyaline.

B) ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

1° METABOLISME DE LA SEROTONINE

La sérotonine dérive du tryptophane, acide aminé à noyau indole. Le tryptophane, dont la source principale est constituée par l'alimentation, subit trois destinées. La plus fréquente normalement (90 %) est constituée par la synthèse des protéines, le reste est dégradé

selon deux voies principales : la plus importante conduit à la cynurénine et au-delà aux acides cynurénique, xanthurénique et nicotinique (75 % de la voie catabolique), la voie secondaire conduit à la sérotonine et à l'acide 5-hydroxy indole acétique (25 % de la voie catabolique).

La biogénèse de la sérotonine est amorcée par un enzyme à localisation tissulaire très limitée : une hydroxylase. Elle fixe un radical hydroxyl en position 5 sur l'hétérocycle et transforme ainsi le tryptophane en 5-hydroxy-tryptophane. Il semble que cette première étape représente le facteur limitant de la biogénèse de la sérotonine. En effet, chez l'homme, l'activité de l'hydroxylase est très faible dans les tissus (le foie en particulier), excepté dans les cellules chromaffines de l'intestin et le tissu nerveux.

La seconde étape qui aurait lieu normalement dans le foie et le rein conduit à la sérotonine par action d'une décarboxylase dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal (vitamine B6). Ceci nous montre le rôle de cette substance dans le métabolisme de la sérotonine. C'est en particulier à ce niveau qu'on a tenté d'agir pour bloquer la formation de la sérotonine dans certains carcinoïdes afin de diminuer les effets pathologiques néfastes de cette amine (traitement par l'isoniazide ou l'alpha-méthyl-dopa).

La troisième étape permet la transformation de la sérotonine en 5-hydroxy indole acétaldéhyde, puis en acide 5-hydroxy indole acétique sous l'influence d'une monoamino-oxydase (MAO) couplée avec une déshydrogénase. La monoamino-oxydase est un enzyme mitochondrial répandu dans tous les tissus et surtout dans le foie, la muqueuse intestinale, le poumon et le cerveau.

Cette voie de dégradation de la sérotonine n'est d'ailleurs pas unique, de même que le 5-HIA ne provient pas en totalité de la sérotonine. L'acide 5-HIA est normalement éliminé dans l'urine à l'état libre et estérifié (surtout en dérivés glycéro et sulfo-conjugués). .

2° REPARTITION DE LA SEROTONINE DANS L'ORGANISME

Vraisemblablement, le 5-hydroxy tryptophane se forme dans les cellules chromaffines de l'intestin. Or, la 5-HTP-décarboxylase est un enzyme très répandu dans l'organisme. Deux conceptions sont admises pour déterminer le lieu de synthèse de la sérotonine. La sérotonine est entièrement synthétisée dans les cellules entérochromaffines (concentration très élevée de sérotonine dans la muqueuse digestive). La sérotonine, libérée dans le sang, est fixée par les plaquettes sanguines (faible concentration en sérotonine du plasma). Les plaquettes sont incapables de former la 5-hydroxy tryptamine car dépourvues de décarboxylase. .Le taux de fixation plaquettaire

est proportionnel au taux d'ATP des plaquettes. Les plaquettes représentent le véhicule et le réservoir de la sérotonine. Ainsi s'explique son taux splénique élevé (1,3 à 3,5 mcg/g). La lyse des plaquettes a pour conséquence la libération simultanée de sérotonine.

La deuxième conception situe l'hydroxylation au niveau des cellules entérochromaffines et le 5-hydroxy tryptophane subirait la décarboxylation dans un autre tissu (cerveau, muqueuse bronchique, foie, rein, os).

3° HISTOCHIMIE DE LA SEROTONINE

Une série de propriétés compatibles avec la sécrétion de la sérotonine permet de la mettre en évidence dans les cellules chromaffines.

L'argento-réduction est découverte dans les microgranulations contenues dans le cytoplasme.

La chromaffinité signifie la présence de radicaux phénols.

La diazo-réaction révèle la présence d'un composé phénolique non substitué, possédant une fonction libre en ortho ou en para.

L'autofluorescence est la dernière propriété de la sérotonine.

4° ACTIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA SEROTONINE

La sérotonine possède une action bronchoconstrictive et peut déclencher l'apnée. Elle entraîne une vasodilatation capillaire, une augmentation de la perméabilité des petits vaisseaux, une vasoconstriction artériolaire. La sérotonine réduit la circulation pulmonaire par vasoconstriction de l'artère pulmonaire, augmentant la pression du cœur droit..

La sérotonine diminue le flux rénal et la filtration glomérulaire. Elle accélère le péristaltisme intestinal, surtout duodéno-jéjunal.

La sérotonine se comporte comme un médiateur du parasympathique. Elle provoque une hyperthermie, une mydriase, une tachycardie et une exagération de la salivation.

Enfin, la sérotonine possède un effet excitant sur le système nerveux central.

5° PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARCINOIDOSE

Il était naturel d'incriminer les produits de sécrétion de ces tumeurs pour expliquer les différents désordres cliniques et anatomiques.

L'action pharmacologique de la sérotonine est fort discutée et son mécanisme d'action encore obscur. On tend actuellement à en faire un nouvel intermédiaire chimique comme la nor-adrénaline, l'acétylcholine ou l'histamine (DE GENNES). De plus, certains travaux recents (SJOERDSMA) ont montré, grâce à des dosages plus précis et surtout à la chromatographie, la présence de corps de formule chimique voisine dont certains à des taux très élevés. Ainsi, on isola des kallicréines. Ce sont des enzymes protéolytiques qui libèrent à partir de certaines alpha-2-globulines plasmatiques des polypeptides vaso-actifs dont les plus connus sont la kallidine et la bradyquinine, puissants agents vasodilatateurs, bronchoconstricteurs et péristaltogènes.

Tous les auteurs qui ont essayé de proposer une explication satisfaisante sur le plan physiopathologique se sont heurtés à une première difficulté due au grand nombre des désordres rencontrés dans ce syndrome. Certains, comme la diarrhée, l'accélération du transit ou la dyspnée asthmatiforme, s'expliquent par l'action directe de la sérotonine et ont pu être reproduits expérimentalement. Pour les phénomènes vasomoteurs, les différents essais expérimentaux à base de sérotonine ont été négatifs et les recherches se dirigent vers les nouvelles substances que nous avons signalées auparavant. Les lésions cutanées de type pellagreux peuvent trouver leur explication : la carence relative en tryptophane et en vitamine B6 limite la synthèse de la vitamine PP.

Quant aux lésions de fibrose endocardique, plusieurs arguments plaident en faveur d'une action directe des produits de sécrétion : longue évolution, importants dépôts métastatiques sécrétants drainés par le territoire de la veine cave inférieure, atteinte élective des cavités droites et enfin observation privilégiée de MAC KUSIK associant des lésions gauches et une communication interauriculaire avec shunt droit-gauche. Le rôle direct des produits de sécrétion vient d'être mis en exergue par l'expérimentation animale, utilisant soit les produits récemment isolés à côté de la sérotonine, soit ce dernier médiateur associé à un inhibiteur de la mono-amino-oxydase (SETTE et STEGER, 173).

Quelle que soit la substance incriminée, le mécanisme d'action reste encore obscur. Récemment, EDER et SCHAUER (51) ont fait un rapprochement entre les lésions endocardiques et les réactions sclérogènes atteignant d'autres territoires (péritoine, adventices vasculaires). Pour ces auteurs, ces scléroses seraient liées à une activité anormale des mastocytes tissulaires. En effet, la sérotonine administrée de façon prolongée à l'animal stimule le fonctionnement des mastocytes. De plus, un grand nombre de mastocytes constitue l'environnement des lésions cardiaques. Ainsi, pour ces auteurs, la formation de sclérose endocardique se ferait en plusieurs temps :

les mastocytes, "mis en condition" par les sécrétions tumorales, irriteraient l'endothélium, puis sur cet endothélium modifié se produirait une coagulation fibrineuse qui s'organiserait secondairement.

C) ETUDE CLINIQUE

1° LE SYNDROME TUMORAL

Les accidents occlusifs aigus peuvent révéler une tumeur carcinoïde, très rarement une invagination intestinale car l'infiltration rétractile mésentérique s'y oppose, mais fréquemment un volvulus mésentérique (GEFFROY 65, PEDINIELLI 143). Très souvent a été mis en évidence un syndrome de KOENIG avec le ballonnement localisé ou convergent, les vagues douloureuses, la filtration gazeuse apaisante aussitôt suivie d'une débâcle intestinale.

Devant un tel tableau clinique, il faudra pratiquer une radiographie sans préparation de l'abdomen montrant des niveaux hydro-aériques et un transit baryté ou par voie rétrograde un lavement baryté.

En 1942, MULLER et HERMANN écrivaient : « La découverte radiologique d'une tumeur en un point de nouure et d'obstruction partielle de l'intestin grêle est, à notre avis, un signe hautement suggestif de ces tumeurs ».

La difficulté d'interprétation radiologique réside dans le fait que la tumeur carcinoïde est et reste longtemps "très petite". Avec GEFFROY (65), nous pouvons mettre en évidence cinq éléments en faveur de tumeurs carcinoïdes :

— un ou plusieurs aspects lacunaires généralisés ;

— un aspect d'angulation de l'anse grêle dû à la rétraction mésentérique en regard de la tumeur ;

— un aspect de refoulement d'anses grêles et plus rarement d'un segment colique par une masse extrinsèque qui correspond aux adénopathies métastatiques ou au complexe tumeur rétraction mésentérique-ganglions métastatiques ;

— dilatation plus ou moins marquée du grêle d'amont qui peut, au niveau de la zone tumorale, prendre un aspect en "bouffant de culotte de zouave" ;

— un transit très rapide dans le grêle, tout au moins en amont de la tumeur, parfois après un franchissement pylorique lent.

Enfin, il est bien entendu que cette richesse radiologique peut faire défaut.

2" LE SYNDROME CARCINOIDIEN

Certains auteurs estiment que l'apparition du syndrome carcinoïdien de BJORCK-WALDENSTROM est liée à la présence de métastases surtout hépatiques. D'autres pensent que ce stade dans l'évolution n'est pas nécessaire pour voir s'exprimer cliniquement la tumeur carcinoïde.

Quoi qu'il en soit, le syndrome carcinoïdien se décompose en accidents paroxystiques, les premiers en date et les plus fréquemment observés, et en troubles permanents s'installant en phase terminale.

a) **Accidents paroxystiques**

1) **Les troubles digestifs.** — La diarrhée est l'élément essentiel et le plus constant. Elle est typiquement explosive dans la première phase, insidieuse dans la seconde. C'est une diarrhée profuse, séreuse, contenant des débris alimentaires. La diarrhée est inopinée, le plus souvent post-prandiale. Le nombre des selles est variable, parfois limité à 4 ou 5, pouvant atteindre souvent 10 à 15. La diarrhée s'accompagne volontiers de douleurs abdominales diffuses à type de colique et de borborygmes parfois perçus par l'entourage, de nausées, de vomissements, d'un ballonnement abdominal discret.

2) **Les troubles vasomoteurs cutanés.** — Les troubles vasomoteurs cutanés sont les plus marquants. Ils ont été décrits par BJORCK sous le nom de "flush". GEFFROY, en France, préfère "l'orage vasculaire" (65).. Cet orage peut apparaître de façon inopinée mais le plus souvent sous l'effet de causes déclenchantes. La nature de ces causes varie d'un sujet à l'autre et le seuil d'intensité qu'il leur est nécessaire d'atteindre pour induire l'orage vasculaire varie dans le temps chez le même malade. Ainsi, il peut être provoqué par un repas, une élévation ou un abaissement brusque de la température extérieure, une émotion, l'ingestion d'alcool parfois minime, un effort ou même un simple déplacement, enfin la palpation légèrement accentuée du foie tumoral. Lorsqu'il ne paraît pas exister de causes déclenchantes, l'orage peut survenir à n'importe quel moment du nycthémère mais plus volontiers le jour. Il apparaît alors brusquement mais parfois précédé d'une angoisse, d'un malaise ou de nausées.

De manière soudaine survient une rougeur qui s'accentue progressivement au niveau de la face, du cou, s'étalant vers les épaules, puis la moitié supérieure du thorax, enfin les membres supérieurs. Dans certains cas, la rougeur s'étend sur tout le corps.

Cette rougeur, de couleur brique, est généralement uniforme sur le visage, tandis que sur le thorax elle se limite à quelques plages

rosées. Pendant cette période de durée très variable, le sujet est immobile, angoissé, demi-assis. Il ressent une chaleur, une tension des téguments ou se plaint d'une douleur abdominale, épigastrique, battante, irradiant vers le thorax, accentuant l'angoisse. Parfois s'associe une hypertrophie des glandes salivaires accompagnée d'une hypersyalorrhée. Il s'y ajoute, dans certains cas, une injection conjonctivale ou même des pleurs abondants, une rhinorrhée, des sueurs profuses.

Il peut encore apparaître un œdème soit localisé palpébral ou périorbitaire, soit étendu à tout le visage ou généralisé. Lorsque le paroxysme est passé, le sujet s'apaise et à la rougeur fait place une pâleur livide avec une sensation intense de froid, contrastant avec l'état premier. Cette phase de pâleur est toujours brève. Le malade devient calme, épuisé. A la pâleur succède parfois un bleuissement plus ou moins accentué.

3) **Les troubles respiratoires.** — Les manifestations respiratoires se limitent à une oppression légère précédant ou accompagnant les paroxysmes vasomoteurs. Elles consistent parfois en une sensation d'étouffement ou même de violentes attaques dyspnéiques asthmatiformes.

4) **Les troubles cardiovasculaires.** — Les manifestations cardiovasculaires sont très inconstantes et se traduisent par des modifications du pouls et de la pression artérielle. Au cours de la phase de rougeur, le pouls s'accélère. Pendant la phase de pâleur, on enregistre parfois une bradycardie. La pression artérielle reste stable. Parfois, on note une instabilité momentanée de la pression dont les chiffres peuvent croître ou diminuer de 1 à 2 millimètres de mercure. Mais on assiste parfois à l'installation d'une hypotension franche avec tendance lypothymique ou même collapsus cardiovasculaire brutal.

b) **Accidents permanents**

1) **Troubles cutanés.** — D'abord limités à une bouffissure et à une rougeur périorbitaires, une cyanose des lèvres, ils s'aggravent progressivement et apparaît bientôt une érythrose permanente du visage. La face est bouffie, les yeux sont larmoyants et les conjonctives injectées. A un stade encore plus avancé se forment des télangiectasies en particulier nasales. Aux extrémités, on observe une certaine pigmentation cutanée et parfois des lésions de type pellagroïde.

2) **Troubles nerveux.** — Ils ne paraissent pas être seulement le fait d'un déséquilibre psychologique chez ces sujets définitivement malades, astreints à suspendre leurs occupations à maintes reprises et pour des périodes de plus en plus prolongées. En effet, à l'asthénie

invincible, aux variations de l'humeur passant de l'apathie à l'hostilité manifeste, il se joint parfois une confusion périodique, une désorientation. La baisse de la tension et du jugement est rare. A ces troubles nerveux, on rattache la céphalée subite, battante, suivie de somnolence. Le tremblement des extrémités est exceptionnel. Les radiographies du crâne sont normales et l'électro-encéphalogramme n'objective aucune irrégularité électrique, même au cours de l'orage vasculaire.

3) **Troubles digestifs.** — Les troubles se résument à des douleurs abdominales à type de crampes parfois provoquées par les repas.

D'autres fois, ce sont des douleurs épisodiques à type de colique associées à des borborygmes très bruyants et à un météorisme de l'abdomen. L'hyperpéristaltisme intestinal est constant.

4) **Troubles cardiaques.** — Le tableau classique de la cardiopathie carcinoïde apparaît à ce stade tardif.

A l'auscultation, ce sont essentiellement des signes d'atteinte valvulaire pulmonaire et tricuspidienne. Le signe le plus constant est un souffle de sténose pulmonaire au troisième espace intercostal gauche, rarement frémissant, parfois suivi d'un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire. Un souffle systolique plus bas situé, accentué par l'inspiration profonde, accompagné d'une impulsion systolique jugulaire et hépatique suggère l'insuffisance tricuspidienne. Un roulement diastolique à maximum juxtaxyphoïdien évoquera une sténose tricuspidienne.

A l'électrocardiogramme, on note une déviation de l'axe de QRS vers la droite, une élévation du rapport R/S dans les précordiales droites, un bloc de branche droit incomplet. De plus, on peut constater des signes d'hypertrophie auriculaire droite mais il n'y a pas de signes d'hypertrophie auriculaire ou ventriculaire gauche.

A l'examen radiologique, on constate une augmentation de volume des cavités droites et une dilatation du tronc de l'artère pulmonaire.

Les courbes de pressions droites peuvent montrer la grande onde V auriculaire d'une insuffisance tricuspidienne, le gradient systolique ventriculo-pulmonaire d'une sténose pulmonaire. Les courbes intracavitaires, surtout la courbe auriculaire, peuvent suggérer un certain degré d'adiastolie.

L'angiocardiogramme ayant provoqué un décès dans le cas princeps de BJORCK, sont utilité est assez contestée.

Enfin, le retentissement circulatoire est constitué d'un bruit de galop avec une élévation de la pression veineuse humérale et, éven-

tuellement, des pressions télédiastoliques droites. Dans un tiers des observations, cette insuffisance cardiaque devient évidente et contribue à l'évolution fatale.

5) **Les troubles hydriques.** — Parfois, installation d'une oligurie et plus fréquemment d'œdèmes des membres inférieurs. Ce sont des œdèmes indolents, bilatéraux, blancs, mous, gardant le godet, sans signe d'hypertension portale. Parfois, ils s'accompagnent d'une ascite ou d'un hydrothorax.

On note une hypoalbuminurie, une hyponatriurie pouvant être liée à l'activité aldostérogénique de la sérotonine. La réduction de la diurèse est de règle (800 à 500 ml par 24 heures) due à une diminution de la filtration glomérulaire.

6) **Les troubles articulaires.** — On a décrit des manifestations articulaires sous la forme de douleurs rhumatismales fugaces et périodiques localisées de préférence à la hanche et au genou.

3° ETUDE BIOLOGIQUE

L'étude biochimique sera réalisée par le dosage de l'acide 5-HIA urinaire et de la sérotonine.

Un débit d'acide 5-HIA entre 15 et 40 mg entraîne un diagnostic positif de carcinoïde.

Un débit inférieur à 8 mg/24 heures peut signifier une tumeur du grêle non carcinoïdienne ou une tumeur carcinoïde à sécrétion intermittente.

a) **Sérotonine sanguine** (méthode de P. CARTIER)

Le dosage se pratique sur le sang total prélevé sur héparine, avec du matériel siliconé. Au moment du dosage, on procède à l'hémolyse. La déprotéinisation est assurée par le sulfate de zinc et la soude. La sérotonine est extraite par un solvant organique, le N. butanol. Enfin, dans le but d'éliminer l'influence des dérivés indoliques non hydroxylés, la solution est placée en milieu aqueux acide. La mesure de la fluorescence de cette solution est effectuée, à pH 7,4, par spectro-photo-fluorométrie au moyen de l'appareil d'AMENCO-BOWMAN. Cette méthode, très sensible et très spécifique, peut permettre de doser la sérotonine dans les coupes tissulaires. La sérotoninémie normale varie de 0,2 à 0,5 gamma/ml de sang total.

b) **Sérotoninémie par stimulation digestive**

Cette méthode a été proposée par GEFFROY (69). Cette stimulation est réalisée par l'ingestion d'un soluté renfermant 50 gr de glucose dans 100 ml d'eau. Parfois, l'ingestion d'un certaine quantité d'alcool déterminée suivant le poids et les habitudes du sujet ou

bien l'ingestion de corps gras est également utilisée. Le sujet est à jeun, n'ayant pas fumé.

Un premier prélèvement sanguin précède toute stimulation. Les prélèvements suivants s'effectuent 15 minutes, 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 3 heures et 5 heures après l'ingestion. La courbe du sujet normal se déroule comme suit : le taux de départ à jeun est compris entre 0,2 et 0,5 gamma/ml de sang. Dans les 30 à 60 premières minutes apparaît une dénivellation positive, unique, constituant l'accident primaire. La courbe se caractérise ensuite par sa bivalence et le calcul des surfaces inscrites par la courbe au-dessus et au-dessous du niveau de départ détermine la positivité ou la négativité globale de la courbe. En fin d'épreuve, un écart de 25 % par rapport au taux de départ, en plus ou en moins, est possible. Vers la troisième heure, une discrète ascension peut se dessiner.

c) **Dosage de l'acide 5-hydroxy indole acétique urinaire**

Trois méthodes sont pratiquées. Elles sont toutes basées sur le même principe : extraction du 5-HIA à partir de l'urine acidifiée par un solvant organique non miscible. Evaporation de la phase organique ou nouvelle extraction par une solution alcaline. Réaction colorée effectuée soit sur le résidu d'évaporation repris par un solvant du 5-HIA, soit sur l'extractif aqueux. L'intensité de la coloration obtenue est finalement évaluée photocolorimétriquement par rapport à des étalons de 5-HIA.

Les méthodes étudiées sont les suivantes :

— Méthode d'UDENFRIED (modifiée par LARUELLE) : extraction par l'acétate d'éthyle de l'urine en milieu acide. Seconde extraction de la phase organique par une solution tampon à pH 7,4. Réaction colorée du 5-HIA extrait par l'acide nitreux et l'α-nitroso-β-naphtol.

— Méthode de HANSON (modifiée par SHIRARDIN et METAIS) : extraction par l'éther en milieu acide. Evaporation de l'éther. Reprise par l'acide chlorhydrique 0,1 N. Réaction colorée du 5-HIA extrait par le paradiméthylaminobenzaldéhyde.

— Méthode au perchlorate de flavylium : extraction de l'urine par l'acétate d'éthyl en milieu acide. Le résidu d'évaporation est repris par l'acide acétique pur, la coloration ne pouvant se développer qu'en milieu anhydre. L'addition de réactif au p.f.v. au bain-marie à 100 degrés pendant 30 minutes amène le développement d'une coloration rouge violacée permettant un dosage colorimétrique.

d) **Etude des métabolites urinaires du tryptophane par chromatographie**

Extraction des dérivés indoliques. 10 ml d'urine acide sont extraits par 60 ml d'acétate d'éthyl. On évapore ensuite la phase orga-

nique à l'étuve à 60 degrés. On reprend l'extrait obtenu par un ml d'éthanol à 95 %. 50 γl de cet extrait sont déposés sur le papier pour chromatographie, par fractions de 10 γl séchées entre chaque dépôt par un courant d'air chaud. La détection des taches se fait par le réactif d'EHRLICH. Les colorations du bleu au violet des dérivés indoliques apparaissent après 2 à 3 minutes à l'étuve à 80 degrés ou en quelques heures à la température ordinaire.

En conclusion des dosages de la sérotonine et de ses dérivés, nous pouvons établir un plan d'exploration (DREUX et DELAUNEUX, 47). On peut commencer par effectuer un dosage d'acide 5-HIA de dépistage par la méthode directe que nous avons décrite. Lorsque le taux trouvé est supérieur à 12 mg/24 heures, on doit compléter l'étude par un dosage après extraction, une chromatographie sur papier et, si possible, un dosage de la 5-HT.

D) **ETUDE EVOLUTIVE**

Les tumeurs carcinoïdes digestives peuvent revêtir plusieurs aspects évolutifs.

Tout d'abord, elles peuvent être complètement muettes. Elles sont parfois révélées par un accident mécanique digestif. L'identification précoce peut entraîner une guérison par exérèse totale de la tumeur. Mais des réserves sont cependant de mise si on note la coexistence avec d'autres tumeurs néoplasiques.

L'identification tardive amène le plus souvent la constatation du complexe tumeur-métastase. Dans cette éventualité, trois cas sont à envisager :

— D'une part, l'exérèse tumoro-métastatique totale entraîne une guérison à long terme.

— D'autre part, l'exérèse partielle avec existence d'une masse résiduelle peu volumineuse ou peu sécrétante peut entraîner une tolérance longue (10 à 20 ans d'après GEFFROY, 69).

— Enfin, l'exérèse partielle avec conservation d'une masse tumoro-métastatique volumineuse ou sécrétante entraîne l'aggravation du syndrome carcinoïdien et un exitus dans un délai de cinq ans (GEFFROY, 69).

Enfin, les tumeurs carcinoïdes peuvent être révélées par des signes d'hyper-métabolisme. La survenue du syndrome carcinoïdien représente une étape capitale dans l'évolution de ces tumeurs. Son installation progressive est le reflet d'une dissémination tumorale manifeste et la répétition des accidents paroxystiques ou le maintien des paroxysmes sur des périodes de plusieurs heures sont le signal d'une évolution écourtée.

L'évolution typique se fait toujours vers l'aggravation de ces paroxysmes dans leur intensité, leur durée et leur renouvellement. On assiste à une altération profonde de l'état général : amaigrissement dont on rend la diarrhée responsable, anorexie et asthénie permanentes, état subfébrile. On observe bientôt l'installation définitive de troubles permanents, marque indélébile du syndrome carcinoïdien en dehors des paroxysmes.

L'évolution terminale se fait vers l'exitus par la cachexie ou par crises paroxystiques compliquées d'un collapsus irréductible ou par insuffisance cardiaque.

E) **ETUDE THERAPEUTIQUE**

Le traitement de la tumeur carcinoïde est essentiellement chirurgical.

Les différents auteurs procèdent à une exérèse totale de la ou des tumeurs et des métastases hépatiques. En effet, il est établi que les métastases hépatiques ne représentent aucune contre-indication opératoire.

Depuis que PAGES a émis l'hypothèse de la participation de l'hormone de croissance (STH) dans la génèse des tumeurs carcinoïdes, plusieurs auteurs, GEFFROY le premier, procèdent à la destruction hypophysaire par l'implantation d'ytrium radio-actif avec des résultats probants par la diminution de la sécrétion tumoro-métastatique.

Quant au traitement médical, l'emploi des antisérotonines (réserpine, désernil, neuleptil, cyclophosphamide), des antimétaboliques (isoniazide) et des antihistaminiques (chlorpromazine) n'a entraîné qu'une amélioration temporaire du syndrome carcinoïdien.

Enfin, un traitement symptomatique est utilisé pour lutter contre la diarrhée, les œdèmes et le syndrome pellagreux. Le traitement des tumeurs carcinoïdes sera développé au chapitre "Commentaires" à la lumière du problème thérapeutique posé par nos trois observations.

II

EXPOSÉ DES TROIS OBSERVATIONS

a) OBSERVATION N° 1

M. Yves Le B..., 65 ans, retraité de la Marine marchande, nous est adressé pour douleurs abdominales diffuses et syndrome subocclusif. Il s'agit d'un éthylique notoire au faciès vultueux avec importantes varicosités des pommettes et du nez.

L'interrogatoire permet de préciser que les accidents subocclusifs type syndrome de KOENIG remontent à plusieurs jours mais que, depuis un an environ, une débâcle diarrhéique se produisait au début deux à trois fois, puis sept à huit fois par jour, avec des accalmies pouvant durer sept à huit jours. La famille déclare aussi que l'ingestion de mets chauds et de mets épicés provoquait chez le malade un malaise important et une rougeur du visage. Le médecin et l'entourage attribuèrent ces troubles digestifs à son intempérance, d'autant qu'une hépatomégalie fut constatée. A l'examen, sujet amaigri au ventre ballonné. La palpation de l'hypochondre droit met en évidence une hépatomégalie discrète mais la palpation de la région ombilicale déclenche, en même temps qu'une violente douleur, une importante rougeur de la face suivie, quelques instants après, de cyanose, puis de pâleur.

Le reste de l'examen ne révèle rien d'anormal.

L'électrocardiogramme n'extériorise pas d'anomalies majeures. La radiographie pulmonaire montre une discrète sclérose, la radiographie sans préparation de l'abdomen, une anse grêle distendue et quelques niveaux liquides. Les examens biologiques demandés en urgence révèlent une anémie à 3.900.000 GR, une hyperleucocytose à 7.500, avec polynucléose neutrophile à 72 %, une hyperazotémie à 0,60. La glycémie est à 1 g 10. L'ionogramme est subnormal. Ni

sucre ni albumine dans les urines. Mise en place d'une sonde d'aspiration gastrique qui ramène un liquide abondant et soulage le malade. L'intervention chirurgicale sera réalisée après trois heures d'aspiration. Au début de l'anesthésie (Docteur JURYS), la palpation de l'abdomen déclenche à nouveau un "flush" important et nous demandons alors un dosage du 5-HIAA dans les urines.

1° **Compte rendu opératoire** (Docteurs PEDINIELLI, SILVEN, anesth. JURYS)

Incision médiane sus et sous-ombilicale.

Foie augmenté de volume, de couleur rouge lisse sans métastase apparente ; liquide intra-péritonéal en quantité modérée. A la jonction jéjunum-iléon, on découvre une masse de couleur jaunâtre plicaturant l'intestin grêle. Cette masse semble constituée par une très grosse adénopathie juxta-intestinale du volume d'une mandarine mais il n'existe pas apparemment d'adénopathie mésentérique haute. Résection de 30 centimètres d'intestin grêle. Anastomose termino-terminale en un plan. Fermeture sans drainage.

2° **Compte rendu anatomo-pathologique**

La pièce opératoire comporte la résection d'une trentaine de centimètres d'intestin grêle ; la masse tumorale est essentiellement constituée par une volumineuse adénopathie juxta-intestinale et l'ouverture du grêle montre l'existence d'une tumeur jaunâtre du volume d'une bille non ulcérée. Cette tumeur présente la structure histologique typique d'un carcinoïde proliférant sous forme de plages lobulées et pauvre en différenciation glanduliforme. Elle débute dans la partie profonde de la muqueuse mais la sous-muqueuse et la musculeuse sont très infiltrées. La coloration de FONTANA met en évidence de nombreuses granulations argentaffines. L'adénopathie, pratiquement indissociable de la tumeur, présente les mêmes caractères que celle-ci.

Le dosage urinaire du 5-HIAA donne 42,3 mg/24 heures.

Le diagnostic clinique, anatomo-pathologique et biologique de carcinoïdose était donc évident. Les tests hépatiques se révélèrent relativement peu modifiés chez cet éthylique avéré.

Les suites opératoires furent strictement normales.

Un nouveau dosage du 5-HIAA pratiqué au dixième jour post-opératoire se révéla encore très élevé à 21,8 mg / 24 heures et le "flush" ne se reproduisit qu'à deux reprises au cours de l'hospitalisation.

Nous pûmes suivre ce malade pendant un an. Son état s'était amélioré mais il avait conservé ses habitudes d'intempérance. Il retourna dans sa ville natale où il mourut d'une hématémèse fou-

droyante 4 ans et 6 mois après l'intervention chirurgicale pratiquée le 6 janvier 1961.

b) OBSERVATION N° 2

M. Pell..., 57 ans, employé à la S.N.C.F.., nous est adressé pour subocclusion intestinale avec syndrome de KOENIG caractéristique. Radiologiquement, il s'agit d'une occlusion du grêle.

Dans les antécédents de ce malade, on note un épithélioma spino-cellulaire de l'amygdale gauche traité par curithérapie et guéri depuis quinze ans.

1' **Compte rendu opératoire** (PEDINIELLI, SILVEN, anesthésiste JURYS)

L'exploration du tube digestif met en évidence une tumeur sténosante du jéjunum siégeant à 80 centimètres de l'angle duodéno-jéjunal. A 30 centimètres en amont de cette première tumeur et en pleine dilatation existe une deuxième tumeur localisée au bord mésentérique du jéjunum. D'énormes amas ganglionnaires correspondent à ces deux tumeurs. Ils siègent sous l'angle duodéno-jéjunal, sous la racine du mésentère et à sa racine. Résection du grêle portant sur 60 centimètres. Biopsie ganglionnaire large. Un compte rendu anatomo-pathologique très succinct nous fut rapidement soumis (EOA cylindrique trés envahissant, le ganglion examiné était métastatique).

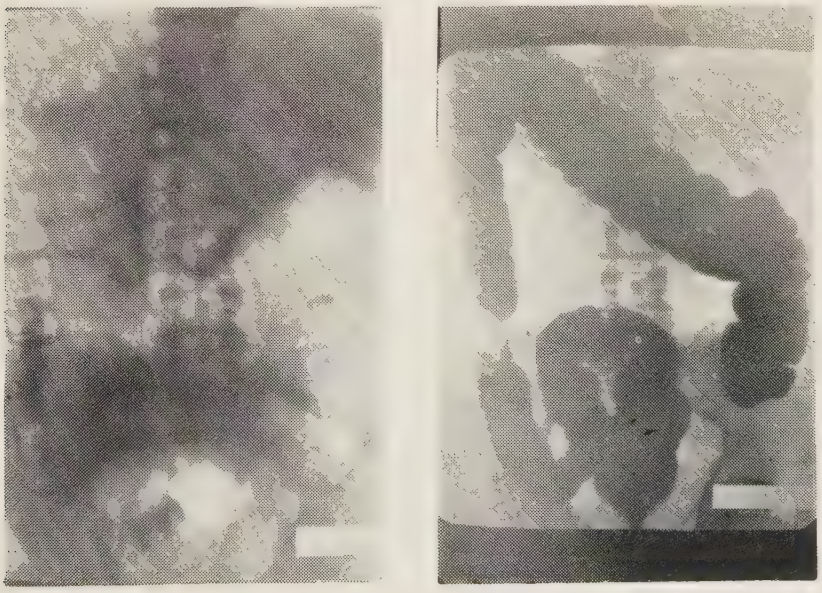


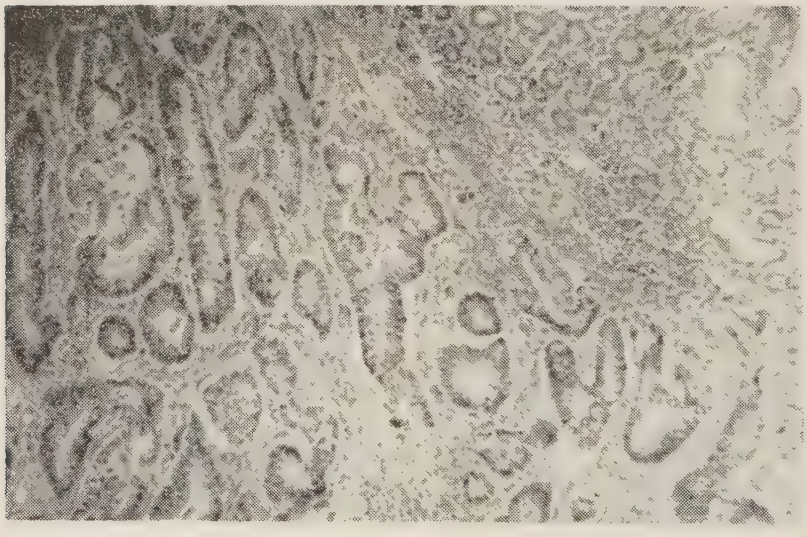
Image lacunaire typique siégeant sur le bord mésentérique du colon descendant (obs. II).

En juin 1963, soit quatre ans après la première intervention, installation d'un syndrome de présténose colique. Le lavement baryté objective une image lacunaire typique siégeant sur le bord mésentérique du colon descendant. Nous avons alors pensé qu'il pouvait s'agir d'un envahissement secondaire du colon gauche par la première tumeur d'évolution très lente.

Une nouvelle intervention fut pratiquée le 12 juin 1963 et nous découvrimes au niveau du colon descendant une petite tumeur présténosante sans aucun retentissement ganglionnaire péri, paracolique ou mésentérique inférieure mais l'énorme envahissement ganglionnaire dont nous avions constaté l'existence quatre années auparavant avait complètement disparu.

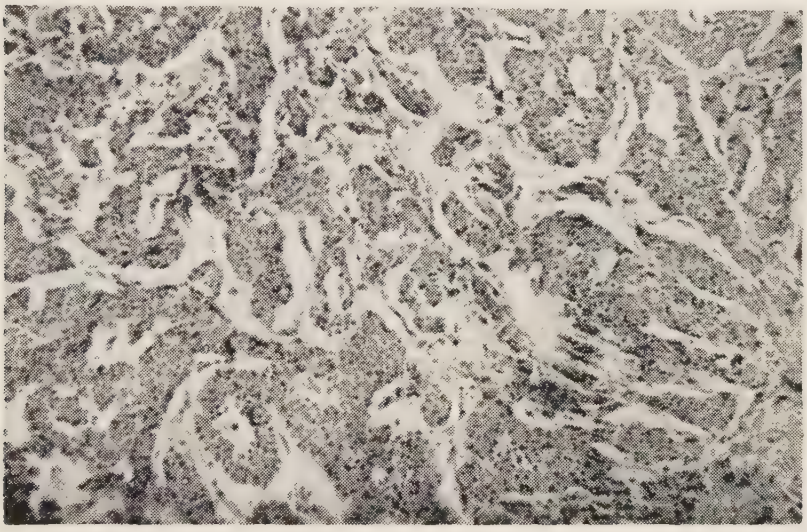
Les suites opératoires ont toujours été strictement normales et le malade revu à plusieurs reprises, la dernière fois le 12 avril 1969, est en parfaite santé. M. le Professeur PAYAN a revu, à plusieurs reprises, les coupes correspondant aux diverses tumeurs opérées chez ce malade. Son diagnostic est formel et nous nous permettons de le reproduire "in extenso" ("Marseille Chirurgical", 467) :

« La tumeur jéjunale enlevée en juin 1959 (bloc 14, 254) a indiscutablement les caractères d'un adéno-carcinome cylindrique, orthoplasique à cellules sombres de type entéroïde. Développée en un point au niveau de la muqueuse, la lésion s'étend en éventail dans le plan sous-muqueux ; elle pénètre largement le muscle pour atteindre la séreuse. Les formations épithéliales sont bien différenciées,



Formations tubulaires à cellules sombres au niveau de la sous-muqueuse (obs. II).

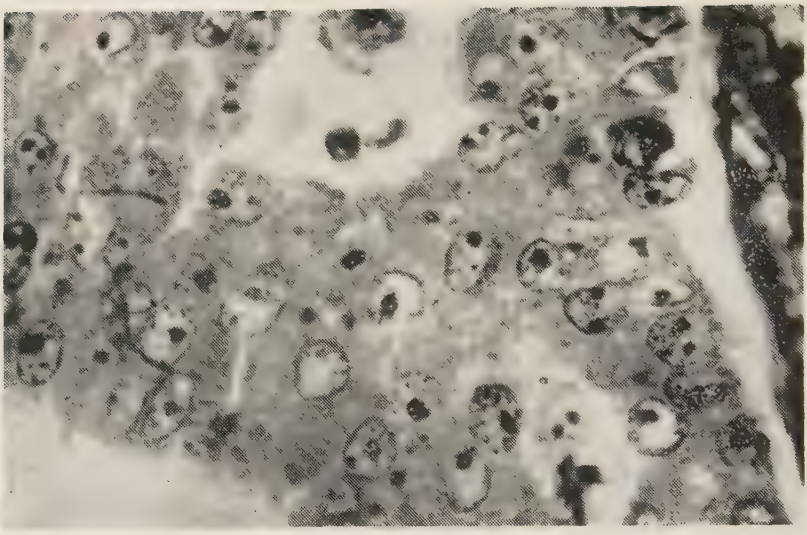
réalisant des acini ou des tubes à cellules sombres, à noyau hyperchromatique avec atypies manifestes et mitoses en nombre restreint. Ces formations se situent dans un stroma assez riche en fibroblastes comportant un élément inflammatoire discret, peut-être plus accusé dans les plans péri-lésionnels. Ganglions prélevés par ailleurs et métastases par la néoformation.



Tumeurs carcinoïdes : disposition en cordons anastomotiques (obs. II).

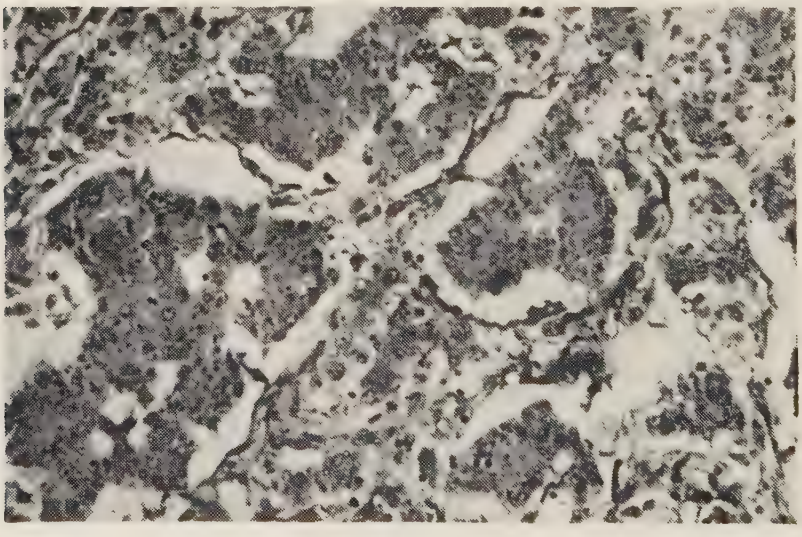
« La tumeur du colon gauche, opérée en juin 1963 (coupe 21.937) se présente avec des caractères différents. Elle répond, en effet, à des formations épithéliales affectant une disposition en travées, en cordons anastomotiques ; les éléments qui les composent sont isomorphes : ce sont des cellules à noyau arrondi ou modérément anguleux, régulier, doté de nucléoles parfois hypertrophiques. Les éléments ne comportent pas de mitose. Les cytoplasmes sont assez abondants, homogènes, faiblement chromophiles. Les limites cellulaires sont mal visibles. Ces formations se situent dans un stroma réduit à de fins tractus conjonctivo-vasculaires.

« Du point de vue topographique, la lésion se situe essentiellement dans un plan sous-muqueux, la muqueuse colique étant normale en surface, du moins sur ce plan de coupe. Il faut souligner l'importance des phénomènes inflammatoires réactionnels qui se développent sur le prélèvement, en dehors même de la zone tumorale, représentés par une nappe leucoplasmocytaire diffuse. Cette réaction se retrouve dans l'épaisseur de la paroi et intéresse également la séreuse qui est œdématiée. A noter des images d'emboles néoplasiques dans les capillaires lymphatiques présents dans le plan sous-muqueux.



Cellules isomorphes, nucléolées, régulièrement agencées au sein d'une travée (obs. II).

« Du point de vue morphologique, une telle image présente les caractères d'un carcinoïde digestif. On doit donc retenir la notion de deux tumeurs également rares dans leur localisation respective : un adéno-carcinome de l'intestin grêle développé aux dépens d'un épithélium cylindrique, un carcinoïde colique qui prend naissance à partir des cellules de KULTSCHITSKY ».



Volumineux embols lymphatiques au niveau des plans sous-muqueux (obs. II).

Cette observation, que nous ne considérons dans ce travail que sous l'angle du carcinoïde (et il s'agit d'un carcinoïde non sécrétant, le dosage de la sérotonine, du 5-HIA s'est toujours révélé normal, il n'y a jamais eu chez ce malade de syndrome de BJORCK-WALDENSTROM), semble être le premier cas décrit d'association d'un double adéno-carcinome métastatique du grêle et d'un carcinoïde colique.

c) OBSERVATION N° 3

M. Col... J.-B., âgé de 43 ans, est hospitalisé le 28 décembre 1968 pour état cachectique chez un éthylique. Il s'agit d'une maigreur (49 kilos, 1,70 m) constituée progressivement depuis trois ans, date à laquelle s'installa une diarrhée rebelle faite de trois à quatre selles molles par jour, sans crises de coliques intestinales. Le faciès congestif, avec de nombreuses varicosités des pommettes, confirme l'hypothèse de l'éthylisme qu'il ne niait pas. De là, il n'y avait qu'un pas à franchir pour rattacher à ces intempérances l'hépatomégalie et les troubles digestifs dont il se plaignait. Lors de son hospitalisation, les selles sont devenues plus fréquentes (20 selles/jour), l'amaigrissement s'est un peu plus prononcé, l'anorexie, l'asthénie donnent au tableau son caractère de gravité.

L'examen montre un sujet à la peau blanche, au poil roux, le visage et surtout les pommettes sont parsemés de télangiectasies effilochées sur un fond érythémateux. Les membres inférieurs et l'abdomen sont infiltrés jusqu'à un niveau horizontal passant par l'ombilic. Cette infiltration donne à la main qui palpe l'impression d'un blindage ou d'un cartonnage. Il est impossible de pincer la peau, la pression profonde est indolore et fait apparaître l'ébauche d'un godet. Cet épaississement cutané gêne le malade dans tous ses mouvements et, en particulier, la marche. Le foie est énorme, percutable sur une hauteur de 30 centimètres environ : il déborde de presque deux travers de main le rebord costal. La palpation est difficile à travers la carapace cutanée mais il semble qu'il soit dur, irrégulier et bosselé.

L'examen cardio-vasculaire montre un discret souffle systolique parasternal gauche irradiant peu, la tension artérielle étant de 11-7. Les autres appareils n'ont aucune expression clinique pathologique.

Ce malade, considéré au début comme un alcoolique, fait envisager un bilan hépato-digestif et un traitement d'attente vitaminique (B1, B6, B12).

La première réaction vasomotrice que nous avons pu constater mit seulement un instant en cause le traitement précédent mais le diagnostic erroné fut rapidement corrigé par le caractère même des

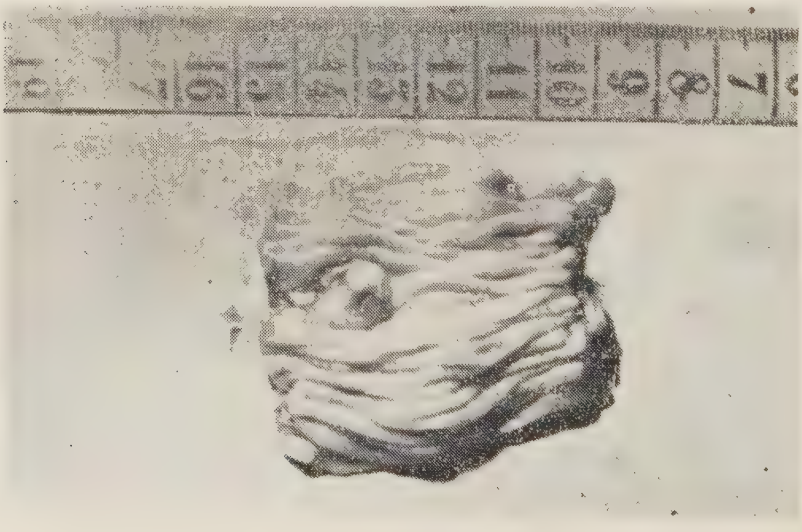
orages vasomoteurs et l'existence de crises identiques survenues pendant les trois mois qui précédèrent l'hospitalisation. Il s'agit de bouffées érythémateuses en larges placards envahissant subitement le visage, les membres supérieurs et le tronc, entraînant une congestion du visage particulièrement intense. Les yeux sont injectés, il existe une cyanose des lèvres et des extrémités des doigts. Ce "flush" s'accompagne d'une sensation de malaise avec oppression thoracique et légère polypnée à type de pseudo-asthme, d'une impression de chaleur mais il n'y a pas de modification tensionnelle, le pouls s'accélère insensiblement. La durée de chaque "flush" varie de 2 à 4 minutes, la rougeur faisant place à une impressionnante pâleur. Ces manifestations paroxystiques apparaissent lors de toute réaction émotive (visite médicale du matin) : elles se renouvellent trois à quatre fois dans la journée.

Le dosage urinaire de la 5-HIA s'élève à 43,5 mg/24 heures. Celui de la sérotonine dans le sang égale + + +. La scintigraphie hépatique montre un gros foie dont la fixation très hétérogène semble circonscrire trois à quatre zones d'hypofixation.

Le transit du grêle est rapide : il s'effectue en une heure. Il n'existe pas d'image pouvant faire suspecter un processus tumoral. Les radiographies gastro-duodénales et coliques sont également dépourvues de toutes anomalies.

1° **Compte rendu opératoire,** 10 février 1969 (Docteurs PEDINIELLI, FUTSH, RANI)

Incision médiane et sus-ombilicale. L'exploration du grêle montre la présence d'une petite tumeur de la grosseur d'une noisette



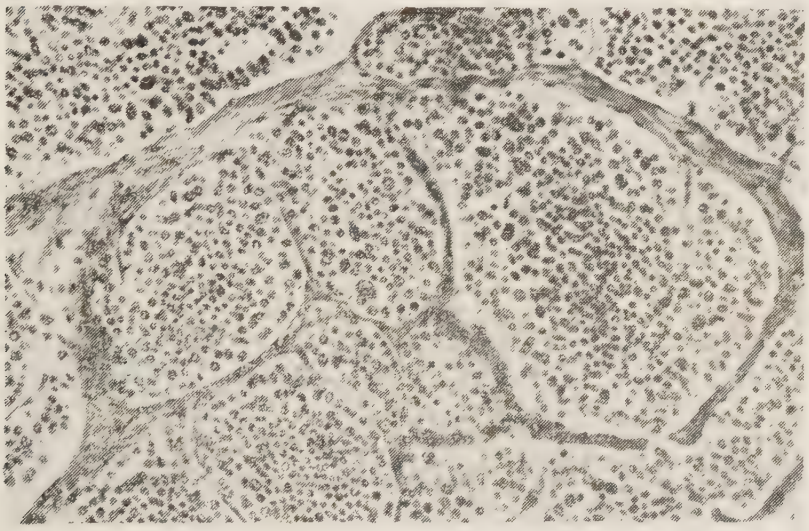
Petites tumeurs respectant la muqueuse (obs. III).

au niveau d'une anse jéjunale (partie moyenne du jéjunum). Résection segmentaire.

Le foie est augmenté de volume, dur, métastatique au niveau duquel est effectuée une biopsie.

2° **Compte rendu anatomo-pathologique** (Docteur DAUMAS)

Il existe au niveau de la pièce opératoire une petite formation tumorale de la taille d'une noisette n'infiltrant pas et refoulant la muqueuse intestinale. Elle est enchâssée en plein tissu musculaire. La muqueuse intestinale, composée de végétations papillaires très grêles, très largement arborisées, est de morphologie parfaitement normale. Cette tumeur se compose d'une nappe de cellules monomorphes enchâssées dans un stroma fibreux, s'organisant en travées

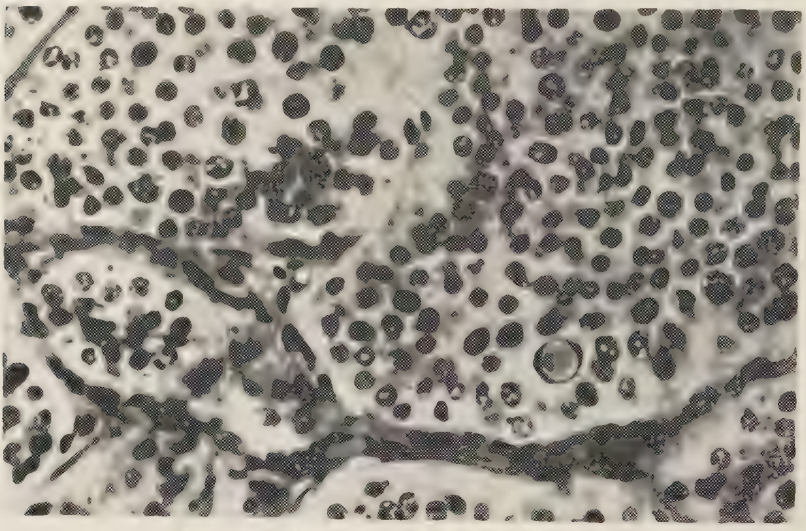


Cordons cellulaires très denses, travées conjonctives épaisses — très nette anisocaryose (obs. III).

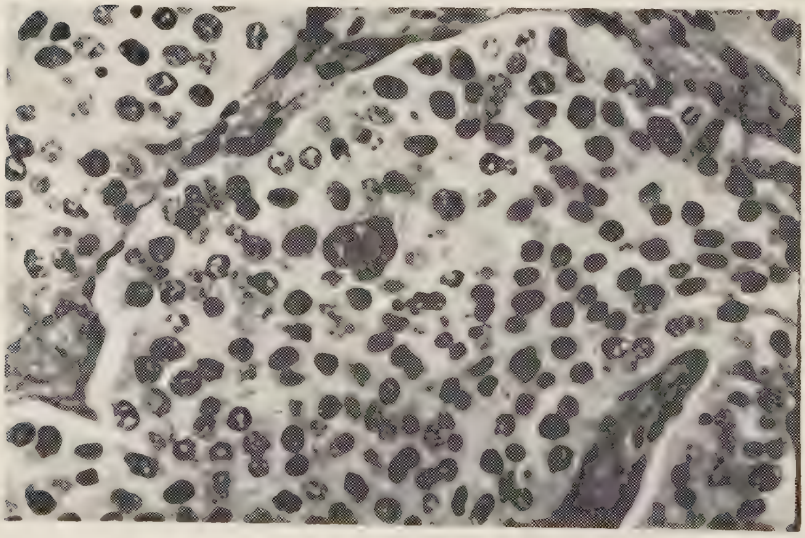
ou en cordons épais et massifs. De très nombreux cordons sont creusés d'une cavité répondant à des éperons conjonctivo-vasculaires. Ces cellules sont ovoïdes, prenant par place un aspect polygonal par pression réciproque. Leur noyau est central, sphérique, comportant une chromatine finement réticulée et un petit nucléole hyperchromatique.

Il existe à leur niveau d'assez nombreuses atypies ou irrégularités nucléaires et l'anisocaryose est manifeste. Le prélèvement hépatique montre un envahissement massif. En effet, le parenchyme

est remanié et pratiquement remplacé par des nodules tumoraux parfaitement identiques à ceux décrits au niveau de la tumeur intestinale. L'activité mitotique est ici nettement plus intense. Il existe de surcroît une très importante fibrose au niveau des espaces-portes et une infiltration inflammatoire polymorphe très nette.



Cellules de taille régulière — plusieurs mitoses dans le champ (obs III)



Certains noyaux sont hyper chromatiques — anisocaryose manifeste (obs. III).

Dans les jours qui suivent l'intervention, il semble exister une amélioration transitoire. Les orages vasomoteurs s'espacent et deviennent moins intenses, la diarrhée s'améliore mais l'aggravation de l'état du malade survient une dizaine de jours après, malgré l'utilisation des antisérotonines à doses relativement importantes. Le malade quitte l'hôpital le 27 février 1969, emmené par sa famille dans un état gravissime.

Au cours de son hospitalisation ont été pratiqués les examens suivants :

— ECG : déviation axiale droite à 100 degrés. Tracé normal.

— Biopsie de peau : le prélèvement cutané montre un épiderme mince, revêtu de couches épaisses d'une kératine feuilletée. La basale est intacte. Le derme est collagénique, englobant des annexes sudoripares, des filets nerveux et de petits amas de cellules inflammatoires mononucléées organisées en manchons périvasculaires.

— EMG (Docteur ALBATRO) : tracés normaux.

— FO : normal.
— FN : GR 3.350.000.
GB 7.900.
HB 66 %.
VG 0,96.
PN 61.
E 3.
B 0.
Lympho 31.
Mono 4..
Plaquettes 390.000.
— Taux de prothrombine : 100 %.
— Mac Lagan : 13 UV.
— Hanger : +++
— Gros : 1,3 cc.
— B.S.P. : après 15', rétention 19 %.
après 45', rétention 10 %.
— VS : 100/125.
— Azotémie : 0', 24.
— Glycémie : 0,82.
— BW : négatif.
— Cholestérol T 0,84.
E 0,56.
R 0,66.
— Fer sérique : 70/100 ml.
— Protidogramme : albumine : 42.
globuline α_1 : 8.
α_2 : 14.
β : 13.
γ : 23.

III

COMMENTAIRES

A) SUR LE PLAN ANATOMIQUE

1° Le siège

La tumeur carcinoïde peut siéger en tout point du tube digestif, de l'œsophage à l'anus, mais aussi sur les glandes annexes, l'appareil bronchique, les ovaires et les testicules.

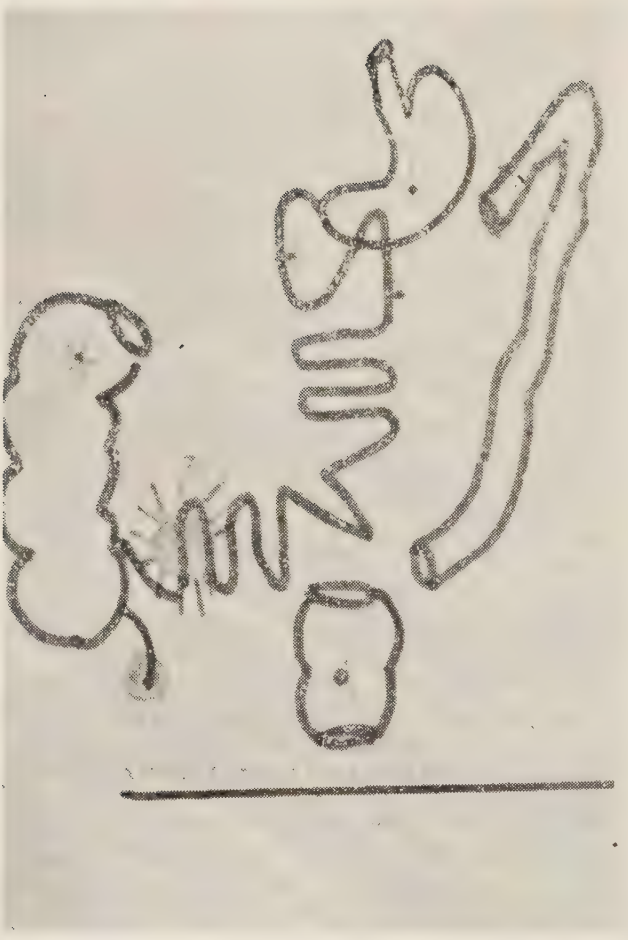
Pour nos trois observations, la localisation au niveau du grêle de deux carcinoïdes est classique. La localisation colique est comparativement assez rare comme le montre notre statistique.

2° Taille, couleur, nombre

Les trois carcinoïdes que nous avons découverts étaient tous trois de petite taille et de couleur jaunâtre. Ce sont les "petites tumeurs jaunes" d'OBERNDORFER. L'importance de la masse tumorale de l'observation n° 1 était due à l'adénopathie juxta-intestinale.

La recherche d'un carcinoïde digestif peut être difficile et l'exploration doit être minutieuse, compte tenu de la petitesse habituelle de la tumeur, le fil conducteur étant parfois une petite rétraction mésentérique en regard de la tumeur ou l'existence d'une adénopathie. Nous comprenons maintenant pourquoi, dans certains cas, l'exploration a pu rester négative.

La couleur jaune ne nous semble pas absolument significative, un pancréas aberrant pouvant présenter le même aspect.



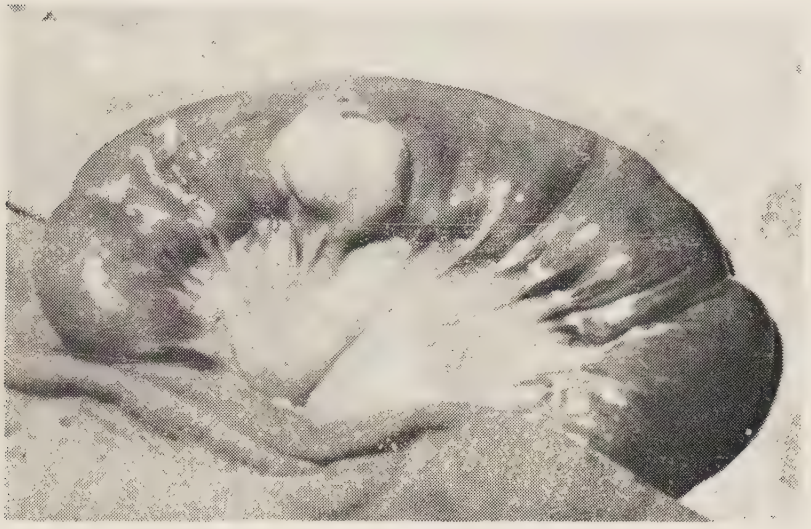
Aucune des trois tumeurs n'était ulcérée, mais dans l'observation n° 1 en particulier, l'extension de la tumeur vers la musculeuse était importante et il s'agit là d'un élément particulièrement péjoratif.

Enfin, d'après GEFFROY, les formes multiples ne sont pas rares (30 %).

3° **Métastases**

Les métastases apparaissent dans la plupart des organes et dans le squelette. Dans nos trois observations, les métastases étaient essentiellement ganglionnaires, mésentériques (I, II, III) et hépatiques (III). Les métastases présentent la structure des tumeurs primitives pouvant être ou non sécrétantes. Ces métastases peu ou pas

sécrétantes peuvent être tolérées par l'organisme. Certaines d'entre elles seraient même susceptibles d'une régression spontanée (GEFFROY).



Pancréas aberrant se présentant sous l'aspect d'une petite tumeur jaune.

4° **Associations**

Dans l'observation n° 2, l'association d'un double adéno-carcinome métastatique du grêle et d'un carcinoïde colique non sécrétant (le dosage de la sérotonine, du 5-HIA s'est toujours révélé normal, il n'y a jamais eu chez ce malade de syndrome de BJORK-WALDENSTROM) semble être le premier cas décrit d'association d'un double adéno-carcinome métastatique du grêle et d'un carcinoïde colique.

En 1966, CIFARELLI P. (23) publie dans le journal de gastro-entérologie une association de carcinoïde du duodénum et d'un adéno-carcinome également du duodénum. Cette association était concomittante, d'où difficilement superposable à notre observation n° 2.

Plus intéressantes sont les observations de GUIDA (73) et de THOMPSON (194) rapportant une tumeur carcinoïde du duodénum se présentant dans un tableau de ZOLLINGER-ELLISON.

LEGER L. (74), rapportant à l'Académie de chirurgie une association de tumeur carcinoïde du duodénum et de syndrome de ZOLLINGER-ELLISON, a posé le problème d'unicité d'origine des carcinoïdes et des tumeurs langerhansiennes.

Au niveau du duodéno-pancréas se développent trois types de tumeurs. Des tumeurs insulino-sécrétantes développées aux dépens des cellules béta, des îlots de LANGERHANS s'accompagnant cliniquement d'hypoglycémie, des tumeurs du type ZOLLINGER-ELLISON développées aux dépens des cellules non β, des îlots de LANGERHANS s'accompagnant d'ulcère avec ou sans diarrhée et enfin des tumeurs carcinoïdes siégeant sur le tractus digestif.

Les cellules de KULTSCHITZKY-MASSON siègent également au niveau du pancréas. Ces cellules migrent embryologiquement au niveau des canaux excréteurs, des acini et des îlots de LANGERHANS. Certaines persistent au niveau des canaux et des acini. Ultérieurement, ces cellules pourraient se différencier en sécrétant de la gastrine (ZOLLINGER-ELLISON), de l'insuline (adénome langerhansien) ou de la sérotonine (carcinoïde). LEGER constate que les tumeurs carcinoïdes peuvent siéger au niveau du pancréas ; des tumeurs langerhansiennes non β (ZOLLINGER-ELLISON) peuvent siéger dans l'estomac et le duodénum.

Cliniquement, l'auteur rapporte des syndromes type ZOLLINGER-ELLISON en relation avec une tumeur carcinoïde et des carcinoïdes avec hypoglycémie (VAN DER SLUYS et coll., LANCET, 1964).

En conclusion, LEGER souligne l'unicité d'origine à partir d'une cellule-mère dont la différenciation peut se faire de façon différente. Cette unicité est corroborée par de nombreux faits cliniques, histologiques et embryonnaires.

Enfin, d'après GEFFROY, la coexistence immédiate ou antérieure d'un cancer viscéral serait de l'ordre d'un cas sur neuf.

B) SUR LE PLAN CLINIQUE

1° Les circonstances de découverte

Ce sont des complications mécaniques, occlusives ou subocclusives qui ont permis deux fois la découverte de la tumeur (observations 1 et 2). Il s'agit là d'une donnée classique et nous avons retrouvé la plicature du mésentère ou du mésocolon bien décrite par MOULONGUET. C'est, en effet, la rétraction du mésentère en regard de la tumeur qui provoque les phénomènes occlusifs plus que la tumeur elle-même.

La masse ganglionnaire (LEGER L., 106, et SOUPAULT) peut être responsable par compression des complications mécaniques. Notre observation n° 1 en est un nouvel exemple.

Parfois, le tableau initial peut simuler une appendicite par la topographie iliaque droite, la défense pariétale, la douleur au toucher

rectal, le discret décalage thermique avec leucopolynucléose (un cas pour GEFFROY). Ces accidents mécaniques peuvent se répéter à intervalles brefs ou quelques années après : quatre ans dans une observation, cinq ans pour deux autres, enfin 20 ans pour une observation (GEFFROY).

Le transit colique (observation n° 2) objective un des signes radiologiques caractéristiques d'après GEFFROY, la rétraction mésocolique en regard de la tumeur.

Notre observation n° 1 décrit l'association de complications mécaniques et du syndrome carcinoïdien, association rarement décrite dans la littérature. Nous avons pu relever cependant les observations de DANILOVA (35), KOBECKA (94) et LAUB (99) se rapprochant étroitement de notre première observation.

D'autres circonstances de découverte ont été décrites. Pour GEFFROY, l'hémorragie intestinale de sang rouge est exceptionnelle. Cependant, en 1966, SCHWARTZ (171) rapporte plusieurs observations présentant ce mode de début.

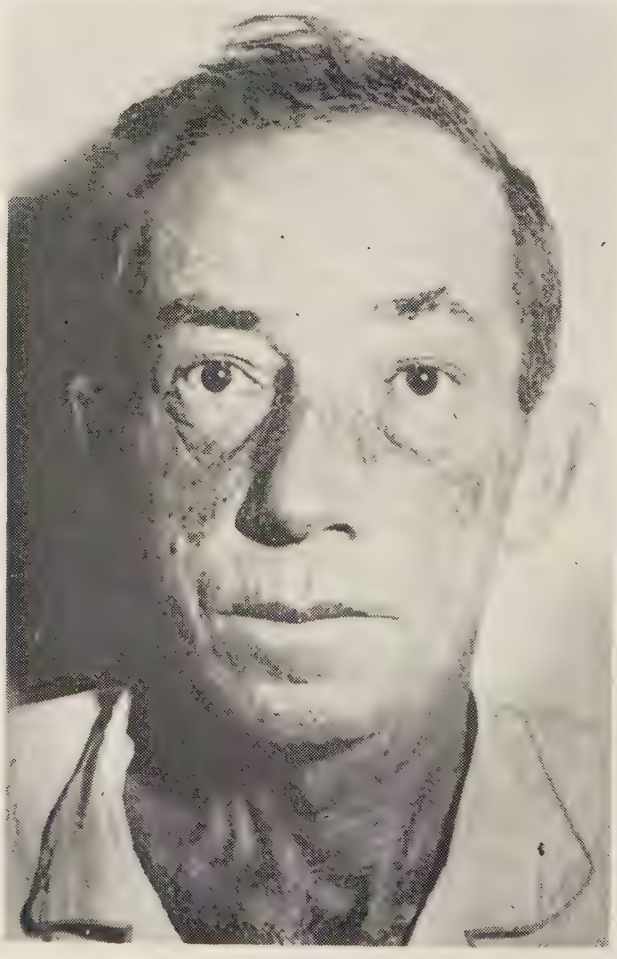
Enfin, de manières exceptionnelles, nous pouvons retrouver comme circonstances de découverte une tumeur carcinoïde de l'iléon simulant une iléite terminale (STARK, 187), un carcinoïde du grêle dans un tableau de syndrome de CUSHING (BROWN, 18).

2° **Le syndrome carcinoïdien**

Deux de nos observations (1 et 2) concernent des carcinoïdes sécrétants, le premier compliqué d'une énorme métastase ganglionnaire juxta-intestinale, le second de métastases hépatiques diffuses et nous avons retrouvé la plupart des éléments du syndrome carcinoïdien tel qu'il a été décrit par BJORK et WALDENSTROM.

a) **Les troubles vasomoteurs cutanés.** — Nous avons retrouvé les bouffées vasomotrices du visage avec rougeur suivie de cyanose, puis de pâleur, déclenchées dans nos deux cas par la palpation de l'abdomen ou de l'énorme foie métastatique, déclenchées par une émotion (observation n° 3), une ingestion de mets chauds (observation n° 1) comme dans un cas de WALDENSTROM, sur un aspect permanent de varicosités des pommettes et de télangiectasies sous-orbitaires qui a pu, dans les deux cas, faire penser à un faciès éthylique. Ces bouffées congestives s'accompagnent d'une sensation de chaleur ou de picotement au niveau du visage, suivie de sueurs froides, et nous n'avons jamais constaté, comme il est classique au cours du "flush", de modifications tensionnelles importantes. Le "flush" se produisait une à deux fois par semaine (observation n° 1) mais aussi plusieurs fois par jour (observation n° 3), suivi de violentes céphalées. L'aspect pellagroïde des membres inférieurs par avita-

minose PP signalé par WALDENSTROM, THORSON et SJOERDSMA (196, 208) n'a été retrouvé dans aucune de nos observations. Un des malades présentait néanmoins une atteinte cutanée assez particulière, inhabituelle au cours des carcinoïdoses et dont nous n'avons trouvé la description dans aucune des observations publiées. Il s'agit d'une infiltration cireuse de la peau donnant une impression de cartonnage dont la seule description qui nous paraît correspondre est la sclérodermie œdémateuse de HARDY et BUSHKE encore appelée sclérœdème. La pathogénie du sclérœdème admet actuellement un trouble sympathique excluant tout mécanisme infectieux, endocrinien ou métabolique. Le processus pathogénique semblant donc différent



Varicosités et télangiatasies simulant un faciès éthylique (obs. III).

de celui que l'on admet pour l'aspect pellagroïde, lié à la déviation métabolique du tryptophane.

Peau cartonnée, très difficile à pincer (obs. III)

Cet aspect si particulier de la peau dans une de nos observations nous a conduit également à évoquer un syndrome paranéoplasique et une possible dermatomyosite. L'électromyogramme se révéla absolument normal, la biopsie cutanée ne fut pas convaincante. Cependant, un tel tableau de sclérœdème a été rapporté par DEPARIS et SORS. Mais cet aspect apparaissait lors de carcinoïdes bronchiques et les auteurs le désignaient sous le nom de sclérodermie ou de pachydermie plicaturée.

Enfin, comme rareté de troubles vasomoteurs, nous pouvons signaler une observation de prurit sévère et de taches orange tout à fait exceptionnelle rapportée par MENGEL en 1963.

b) **Les troubles digestifs.** — La diarrhée est constante dans nos observations jusqu'à 20 selles par jour (observation n° 3).

c) **Les troubles respiratoires.** — Des signes respiratoires à type de dyspnée asthmatiforme existaient dans l'observation n° 3 au moment même du déclenchement du "flush".

d) **Les troubles cardio-vasculaires. —** Ces troubles, considérés comme pathognomoniques et constants, n'ont pas été retrouvés dans nos observations. Nous n'avons jamais constaté de modifications tensionnelles importantes.

Une revue de la littérature nous a permis de constater que la constance des lésions cardiaques n'est pas absolue, même au cours

de syndromes carcinoïdiens majeurs. Signalons cependant les tumeurs carcinoïdes du grêle avec rétrécissement pulmonaire (TRAINAC, 190) et la description des lésions du cœur droit par TOURNIAIRE (198). Ainsi, dans une de nos observations, mises à part les lésions cardiaques, le syndrome carcinoïdien se retrouvait au complet.

Enfin, il nous faut signaler les trois observations de MOERTEL (128) de syndrome carcinoïdien avec tumeurs non carcinoïdes.

C) SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

L'exploration biologique de nos carcinoïdes n'a pas été aussi complète que nous l'aurions désiré. Il est, en effet, admis que les dosages biologiques doivent être répétés.

Le dosage du 5-HIA, pratiqué dans nos trois observations, s'est révélé strictement normal dans l'observation n° 2 (carcinoïde colique non sécrétant). Par contre, dans les observations 1 et 3, une augmentation très notable du 5-HIA fut notée :

— 42,3 mmg/24 heures, puis 31,8 mmg/24 heures pour l'observation 1,

— 32,5 mmg/24 heures, puis 43,5 mmg/24 heures pour l'observation 3.

Le dosage de la sérotonine ne fut pratiqué que dans l'observation n° 3.. Il fut chiffré à +++ par étude chromatographique.

L'indocilité du premier malade et la trop rapide évolution du troisième cas ne nous ont pas permis de répéter les dosages.

Il est à relever dans la littérature la publication de DAVIS, en 1961, d'un cas de tumeur carcinoïde du grêle avec hypersérotoninémie et 5-HIAA normales. Avec DREUX et DELAUNEUX, nous pouvons établir un plan d'exploration biologique. On peut commencer par effectuer un dosage d'acide 5-HIAA de dépistage, puis répéter l'épreuve. Lorsque le taux trouvé est supérieur à 12 mmg/24 heures on doit compléter l'étude par un dosage après extraction, une chromatographie sur papier et, si possible, un dosage de la 5-HT.

D) SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE

1° Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est essentiel, voire unique pour certains auteurs. Le potentiel évolutif particulier des carcinoïdes nécessite la recherche et l'ablation de la tumeur d'origine, l'exérèse des métastases ganglionnaires lorsqu'elle est possible. La petitesse de la tumeur siégeant sur le bord mésentérique du grêle astreint le chirurgien à une recherche minutieuse, à dérouler patiemment le grêle, ses doigts devant palper le grêle et son bord mésentérique sur toute sa longueur.

De plus, l'exérèse des métastases hépatiques doit être complète lorsqu'elle est réalisable. Il est à noter, lors de l'exploration manuelle de la glande hépatique à la recherche de métastases, que nous avons déclenché un "flush" par simple palpation (observation n° 1). Si la métastase est unique ou si un lobe hépatique est envahi isolément, il semble qu'une exérèse hépatique (lobectomie ou hépatectomie) puisse se justifier. WILSON (213, 214) et HIVET, ainsi que CHANDLER (24), en ont récemment rapporté des cas démonstratifs. Il est malheureusement rare de se trouver devant une situation favorable et il faut alors compter sur une stabilisation ou même une régression des métastases par calcification. La présence de métastases hépatiques et leur localisation imposent donc au chirurgien la mise en œuvre de tous les moyens d'exploration de la glande hépatique (scintigraphie, splénoportographie et artériographie sélective de l'artère hépatique). Enfin, un grand nombre d'auteurs pense que la présence des métastases hépatiques n'est pas une contre-indication opératoire.

Depuis que PAGES (138) a émis l'hypothèse de l'intervention de l'hormone de croissance (STH) dans la physiopathologie des tumeurs carcinoïdes, plusieurs auteurs dont GEFFROY, puis VALLA et enfin TALAIRACH (trois cas, 63) ont enregistré une importante diminution de la sécrétion tumoro-métastatique après destruction hypophysaire par implantation d'ytrium radioactif.

Des problèmes particuliers se posent à l'anesthésiste dans les carcinoïdes sécrétants. En effet, l'anesthésiste se trouve en présence d'un malade avec risque de bronchospasme paroxystique, porteur le plus souvent d'une cardiopathie droite avec menace de collapsus post-flush, dénutri et inondé de sérotonine. A propos de l'observation n° 3, une publication a été exposée à la Société Française d'Anesthésiologie par les Docteurs MALAVAUD, PEDINIELLI, QUILICHINI et SETHIAN. Les drogues anesthésiques utilisées se résument à la dextromoramide, atropine, acide epsilonamino-caproïque, protoxyde d'azote-oxygène et halothane et enfin le N-allyl-nor-toxyférine.

2° **Radiothérapie**

Pour certains auteurs, la radiothérapie n'est d'aucune utilité dans la destruction du tissu carcinoïdien.

Cependant, BRICAIRE (16) rapporte l'observation d'une malade présentant une hypertrophie parotidienne, des métastases hépatiques carcinoïdiennes, une tumeur carcinoïde digestive présumée. La radiothérapie hépatique entraîna une sédation de la symptomatologie et une rétrocession de l'hypertrophie salivaire.

La radiothérapie, faite à titre complémentaire d'une exérèse tumorale complète, entraîne de bons résultats ; elle est cependant inef-

ficace sur la tumeur non enlevée, sécrétante ou non. Sur les métastases, BRICAIRE (16) pose une indication de radiothérapie hépatique du fait de l'obtention d'une amélioration fonctionnelle des malades. Cette radiothérapie entraîne la disparition des "flushs" et une survie de deux à cinq ans. La dose utile employée se situe entre 2.000 et 3.700 rads.

ROOTH (160) retrouve une radiosensibilité sur les métastases cutanées. Pour HOLSTI (81), les carcinoïdes sont radiorésistants du seul fait de leurs produits de sécrétion, sérotonine et histamine qui entraînent une anoxie. Or, HOLSTI a pu rétablir une radiosensibilité normale de la peau chez un malade atteint d'un carcinoïde en lui faisant respirer une atmosphère d'oxygène pur.

3° **Traitement médical**

Le traitement médical des carcinoïdes sécrétants s'est montré, dans l'ensemble, décevant. Nous l'avons essayé, sans espoir il est vrai, pour une forme dépassée dans notre observation n° 3.

a) **Corticothérapie.** — Employée pour son action surtout anti-inflammatoire.

b) Chimiothérapie. — L'endoxan est l'antimitotique le mieux toléré. MENGEL (125-126) rapporte une observation avec une diminution du volume du foie.

Le 5-fluoro-uracile s'est montré décevant.

Enfin, des essais de perfusion à la moutarde d'azote dans l'artère hépatique n'ont pas été concluants (ELLIS, 54).

c) **Les antisérotonines.** — La réserpine (BLUMENTHAL, 13) est un inhibiteur de la 5-HTP décarboxylase. Elle entraîne la réplétion de la sérotonine dans le cerveau contemporaine de l'état dépressif.

Le désernil à la dose de 9 mg/24 heures (BRICAIRE 16, DUBACH 48, JAMBON 85, MELMON 123) et le migristène à la dose de 150 mg-24 heures (BRICAIRE, 16) provoquent le soulagement de la diarrhée et des bouffées vasomotrices.

L'alpha-méthyl-dopa (GEFFROY, 68) bloque la formation de la sérotonine par inhibition de la 5-HTP décarboxylase.

L'acide lysergique et le neuleptil s'opposent aux effets périphériques de la sérotonine.

d) **Les antimétaboliques.** — Ces médicaments n'entraînent une carence en tryptophane, et surtout en vitamine B6 (GEFFROY, 65) par l'isoniazide, que d'une manière très inconstante.

e) **Les antihistaminiques.** — Essentiellement, la chlorpromazine qui améliore légèrement le tableau clinique.

f) **Les antagonistes des bradykinines, les antikallicréiniques.** — Le zymofren combat les accidents paroxystiques ou post-opératoires du syndrome carcinoïdien, entraînant un effet rapide par la disparition des troubles.

BRICAIRE (16) a trouvé une certaine activité à l'aspirine, la phényl-butazone, le tofranil et l'atropine.

Enfin, MELMON et LUPARELLO ont entraîné une diminution du "flush" grâce au largactil.

g) **Traitement symptomatique.** — On utilise surtout l'opium contre la diarrhée, les salidiurétiques contre les œdèmes et l'amide nicotinique contre le syndrome pellagreux (GEFFROY, 65).

Enfin, l'insuffisance cardiaque est traitée par un régime désodé, la digitalisation et les diurétiques.

Le traitement chirurgical des lésions valvulaires (WRIGHT et MULDER) s'est montré sans succès dans un cas.

IV

CONCLUSIONS

Les tumeurs carcinoïdes ont, depuis quelques années à peine, quitté le domaine de la curiosité pour poser au médecin et au chirurgien des problèmes pratiques de diagnostic, d'indication thérapeutique et de traitement.

De nombreux travaux leur ont été consacrés et nous avons analysé dans notre thèse trois observations de carcinoïde digestif.

La première concerne un carcinoïde du grêle qui s'est extériorisé dans un double tableau de syndrome tumoral et de syndrome carcinoïdien.

La deuxième rapporte un carcinoïde non sécrétant du colon mais associé à un double adéno-carcinome métastatique du grêle. Nous pensons qu'il s'agit du premier cas décrit d'association de ce type.

La troisième concerne un carcinoïde sécrétant du grêle dont le tableau clinique a été particulièrement évocateur et le syndrome biologique typique. Dans cette dernière observation, nous avons mis en évidence des troubles cutanés appartenant non pas au syndrome pellagroïde décrit par les auteurs suédois mais, nous semble-t-il, à une forme particulière de sclérodermie œdémateuse.

Ces trois observations nous ont permis de faire une étude anatomo-pathologique complète dont nous avons dégagé les caractères essentiels : rareté des atypies nucléo-protoplasmiques, des mitoses et des anomalies de mitoses ; tendance envahissante lente ; métastases fréquentes surtout hépatiques ; lésions d'épaississement fibreux suivies d'organisation hyaline de l'endocarde droit consécutives à des interactions histo-chimiques tissulaires.

Notre étude physio-pathologique met en évidence le rôle des kallicréines et celui d'intermédiaire chimique de la sérotonine, la similitude entre les lésions endocardiques et les réactions sclérogènes d'autres territoires dues à une activité anormale des mastocytes tissulaires activés par la sérotonine et les kallicréines.

Du point de vue clinique, nous avons insisté sur les tumeurs carcinoïdes elles-mêmes, le syndrome tumoral qu'elles déterminent et enfin le syndrome carcinoïdien à propos duquel nous avons mis en évidence les troubles cardio-vasculaires permanents.

En ce qui concerne l'étude biologique, nous précisons un plan d'exploration des carcinoïdes qui s'apparente à celui décrit par GEFFROY : effectuer un dosage d'acide 5-hydroxy indole acétique de dépistage ; lorsque le taux trouvé est supérieur à 12 mg/24 heures, on doit compléter l'étude par un dosage après extraction et une chromatographie sur papier.

Pour thérapeutique, nous pensons que le traitement médical doit être encore considéré comme illusoire et symptomatique, bien que la radiothérapie, d'après certains auteurs, puisse posséder une action sur les métastases hépatiques et que l'implantation d'yttrium radioactif intra-hypophysaire ne soit encore qu'une perspective d'avenir.

Il nous semble que le traitement doit être chirurgical, nécessitant la recherche parfois difficile de la tumeur d'origine, son ablation par résection segmentaire avec, si possible, l'exérèse des métastases ganglionnaires et, quand elles sont limitées ou occupent un lobe hépatique, l'exérèse segmentaire du foie porteur de métastases.

BIBLIOGRAPHIE

1 — ARIEL. — Argentaffina tumors of small intestine : reports of 11 cases and review of the litterature. — *A.M.A. Arch. Path.,* 1939, 27, 25.

2 — BAJUSZ E. — Flush carcinoïdien et sérotonine libre du plasma. *Lancet,* 1964, 7, 325, 174.

3 — BARDEAU A. — Une erreur de diagnostic (dosage erroné de 5-HIA au cours d'un carcinoïde présumé). *Union Med. Canada,* 1964, 93, 9, 1083-1085.

4 — BARGEN J.A. — Carcinoïd syndrome : its diagnostic and management. *South Med. J.,* 1961, 54, 902.

5 — BARJON P. — Carcinoïdose : étude biologique et perspectives thérapeutiques (à propos de deux observations). — *Path. Biol. (suppl. Sem. Hôp. Paris),* 1962, 10, 1, 2, 69-74.

6 — BARTH. E. — Le carcinoïde métastasant du grêle. *Munch. Med. Wschr.,* 1961, 103, 14, 730-733.

7 — BATES H.A. et CLARK R.F. — Observations on the pathogenesis of carcinoïd heart desease and the tanning of fluorescent fibren by 5 hydroxytryptamine and caeruleoplasmin. *Amer. J. Clin. Path.,* 1963, 39, 46.

8 — BEAN W.B., OLCH D. et WEINBERG H.B. — The syndrome of carcinoïd and acquired valve lesions of the right side of the heart. *Circulation,* 1955, 12, 1-6.

9 — BEZANÇON, GRIVAUX et EVEN. — Syndrome et cardiopathie carcinoïde : un cas et revue de la littérature. — *Sem. Hôp. Paris,* 1965, 41, 30-65.

10 — BERTH J.M. — Considérations cliniques à propos de trois cas de carcinoïdes digestifs avec métastases hépatiques. — *Arch. Mal. App. Dig.,* 1965, 54, 9, 967.

11 — BIRD G. — Gangrene of small intestine in carcinoïd syndrome. — *Aust. New Zeal Journ. Surg.,* 1967, 37, 81-82.

12 — BLONDIN S., LUBETZKY Y. et MASSON R. — Tumeur carcinoïde du jéjunum avec métastases hépatiques. Une maladie endocrinienne métabolique : la carcinoïdose de Waldenstrom. — *Men. de Acad. Chir.,* 1960, 24 et 25, 724-727.

13 — BLUMENTHAL M. — Syndrome carcinoïdien après traitement de la thyréotoxicose par la réserpine. — *Arch. Méd. Int.,* 1965, 116, 6, 819-823.

14 — BOULET P. — Etude biologique d'une observation de carcinoïdose : perspectives thérapeutiques. — *Lyon Méd.,* 1962, 94, 6, 289-299.

15 — BRANWOOD T.R. et BAIN A.D. — Carcinoïd tumor of the small intestine with hepatic metastases, pulmonic stenosis and atypical cyanosis. *Lancet,* 1954, 2, 1259.

16 — BRICAIRE, MODIGLIANI, JOLY et WILDE. — Hypertrophie des glandes salivaires au cours d'un syndrome carcinoïde. *Ann Méd. Int.,* 1939, 120, 2, 85-96.

17 — BROOKES Vs. — Malignant lesions of the small intestine : a ten-year survey. *Brit. Surg. Journ.,* 1968, 55, 405-410.

18 — BROWN H. — Syndrome de Cushing, carcinoïde malin et néoplasme ovarien. — *Arch. Int. Méd.,* 1965, 115, 490-494.

19 — BROWN H. et RISSONNETTE R.P. — Argentaffinoma of the gastrointestinal tract : report of 11 cases. — *Gastr.,* 1949, 12, 225.

20 — BRUSILOVSKII M. — Carcinoïd tumors of the small intestine — *Vestn Khir Grekov,* 1965, 95, 21-25.

21 — CAMPOS J. — Carcinoïde et sérotonine. — *Rev. Clin. Espan.,* 1961, 82, 4, 245-252.

22 — CARTIER. — Métabolisme de la sérotonine. — *Sem. Hôp. Paris Path. Biol.,* 1964, 1092-1097.

23 — CIFARELLI Ps. — Carcinoma of the duodenum in association with duodenal carcinoïd. — *Amer. Journ. Gastro.,* 1966, 46, 495-500.

24 — CHANDLER J.J. — Syndrome carcinoïdien malin traité par résection des métastases hépatiques. — *Am. J. Surg.,* 1965, 109, 2, 221-222.

25 — CHOMETTE G., AURIOL M. et BROCHERIOU C. — Les lésions cardiaques des tumeurs carcinoïdes du tube digestif. Etude morphologique et histologique. Essai d'interprétation physio-pathologique. — *Ann. Anat. Path.,* 1965, 10, 1, 61-74.

26 — CHRISTIAN H.J. et CURRENS J.H. — The carcinoïd syndrom and related cardiac desease : report of a case with predominant tricuspid desease. — *New England J. Med.,* 1959, 260, 629-633.

27 — CHRISTODOPOULOS J.E. et KLATZ A.P. — Carcinoïd syndrom with primary carcinoïd tumor of the stomach. — *Gastro.,* 1961, 40, 529.

28 — CLARK R.F. et BATES H.R. — Endocardial fibrin in carcinoïd heart desease. — *Arch. Path.,* 1963, 76, 211-214.

29 — COOH J., CATES J.E. et PUGH D. — Carcinoïd heart desease. — *Brit. Heart J.,* 1959, 21, 369-380.

30 — COSTELLO C. — Traitement du syndrome carcinoïdien. — *Arch. Surg.,* 1965, 90, 5, 787-792.

31 — COURTY L. et MASFRAND M. — Les tumeurs carcinoïdes sécrétantes du tube digestif. — *Ann. Chir.,* 1963, 17, 19, 20, 302-310.

32 — CRASTES DE PAULET P. — A propos d'un cas de carcinoïdose. Aspects biochimiques. — *Montp. Méd.,* 1961, 104, 1, 27.

33 — CRAWFORD T.B. — Quelques observations sur le métabolisme des indoles chez deux malades atteints de syndrome carcinoïdien. — *Gastro.,* 1965, 48, 6, 745-752.

34 — CROWDER B. et JUDD E. — Gastrointestinal carcinoïds and the carcinoïd syndrome clinical caracteristics and therapy. — *Surg. Clin. North America,* 1967, 47, 915.

35 — DANILOVA Bs. — Carcinoïd (argentaffine tumor) of the small intestine as acause chronic obstruction. — *Khirurgiia (Moskva),* 1965, 41, 123-125.

36 — DAVIDSON J., SJOERDSMA A. et UDENFRIEND D. — Studies with the serotonin percusor. 5 hydroxytryptophan in experimental animals and man. — *J. Clin. Invest.,* 1957, 36, 1594.

37 — DAVIS R.B. et ORDICOFF A. — Metabolic studies on carcinoïd syndrome. Observation on use of alpha methyl dopa isomicotinc acid hydrazide and selective trytophan deficiency. — *Metabolism.,* 1961, 10, 1035.

38 — DAVIS V.E. — Elimination de sérotonine libre et conjuguée dans le syndrome carcinoïdien. — *J. Lab. Clin. Méd.,* 1965, 66, 3, 390-402.

39 — DAVIS R.B. — Concentration charges of serotonine and histamine during flushing and pulmonary removal of serotonin in malignant carcinoïd syndrom. — *Clin. Res.,* 1963, 217.

40 — DAVIS R.B. — Syndrome carcinoïdien avec hypersérotoninémie et excrétion normale d'acide 5-HIA. — *Am. J. Méd.,* 1961, 30, 21, 167-174.

41 — DAVIS R.B. — Syndrome carcinoïdien associé à une hyperplasie des cortico-surrénales. — *Arch. Int. Méd.,* 1962, 109, 2, 192-200.

42 — DEMIS D. — Carcinoïd flush. — *Lancet,* 1962, 2, 36.

43 — DI MATTEO J. — Manifestations cardio-circulatoires des carcinoïdes digestifs. — *Rev. Prat.,* 1961, 11, 12, 1253-1262.

44 — DOCKERTY M. et FONTANA R. — Metastasizing bronchial carcinoïd with hyperserotoninemia and carcinoïd syndrom. — *Med. Clin. North America,* 1958, 42, 975.

45 — DOLLINGER M. et GARNER B. — Newer aspects of the carcinoïd spectrum. — *Surg. Gyneco. Obst.,* 1966, 122, 1335.

46 — DOLLINGER M. et ROTNER L. — Carcinoïd syndrom associated with pancreatic tumors. — *Arch. Int. Med.,* 1967, 120, 575.

47 — DREUX C. et DELAUNEUX B. — Etude critique des méthodes biochimiques d'exploration du métabolisme de la sérotonine. — *Press. Méd.,* 1964, 72, 49, 2925.

48 — DUBACH U. — Syndrome carcinoïdien : soulagement de la diarrhée et des bouffées par le désernil. — *Brit. Med. J.,* 1962, 5289, 1390-1891.

49 — DUNN T.B. et POTTER M. — Transplantable mast-cellneoplasm in the mouse. — *J. Cancer Inst.,* 1957, 18, 587.

50 — DUPUY R. et VALLIN J. — Diagnostic des tumeurs du grêle. — *Rev. Prat.,* 1965, XV, 12, 1631-1647.

51 — EDER M. et SCHAUER A. — Morphologishe und experimentelle Untersuchungen zur'Fibrosierung bein Carcinoïd. — *Beitr. Path. Anat.,* 1969, 121, 375.

52 — EGLER W., TESLUK H. et DRAKE E. — Malignant argentaffinoma associated with cardiovascular abnormalities. — *New England J. Med.*, 1956, 254, 555.

53 — ENGELMON K. et SJOERSMA A. — Inhibition of serotonin syntheses by parachlorophenykalonin in carcinoïd syndrom. — *New England J. Med.*, 1967, 277, 1103.

54 — ELLIS F. — Carcinoïd of the rectum : report of the case of thirteen years survival treated with intra-arterial nitrogen mustard. — *Cancer*, 1957, 10, 138.

55 — ESCHBACH J. — Carcinoïde métastatique. Manifestation familiale. — *Ann. Int. Méd.*, 1962, 57, 4, 647-650.

56 — FEYRTER F. — Le carcinoïde intestinal et bronchique. — *Langenbecks Arch. Klin. Ch.*, 1961, 296, 5, 549-572.

57 — FIELD J. — Revue des carcinoïdes chez l'enfant. Carcinoïde fonctionnel chez un garçon de 15 ans. — *Pediatrics.*, 1962, 29, 6, 953-960.

58 — FISHER S. et LINDENEG O. — Cardiac changes in argentaffinomatosis. — *Acta. Path. Microbial Scand.*, 1958, 44, 128.

59 — FONTAN M. — La sérotonine. — *Lille Méd.*, 1962, 7, 743.

60 — FONTAINE R., BOLLACK C. et DELAYE J. — Carcinoïde de l'intestin grêle avec métastases hépatiques et syndrome de Bjorck. A propos d'une observation. — *Pres. Méd.*, 1960, 58, 68.

61 — FURTH J. et HAGEN P. — Transplantable mastocytoma in the mouse containing histamine heparin, 5 hydroxytryptamine. — *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 1957, 95, 824.

62 — GALIANI S. — L'effet de la déficience en pyridoxine sur le syndrome carcinoïdien. — *Ann. Int. Méd.*, 1966, 65, 1044-1050.

63 — GEFFROY Y., LAUMONIER R. et TALAIRACH J. — Hypophysectomie dans un cas de carcinoïdose. — *Pres. Méd.*, 1961, 69, 2, 325.

64 — GEFFROY Y., LAUMONIER R. et CARTIER P. — Etudes préliminaires sur les tumeurs carcinoïdes. De la lésion locale à la maladie endocrinienne métabolique. — *Sem. Hôp.*, 1958, 19, 647-674.

65 — GEFFROY Y., LAUMONIER R. et MATRAY F. — Tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle. — *Rev. Prat.*, 1967, XVII, 6.

66 — GEFFROY Y. — Nouvelle observation de carcinoïdose. Elimination urinaire conjointe d'acide 5-HIA et d'autres dérivés indoliques. — *Pres. Méd.*, 1961, 69, 40, 1731-1734.

67 — GEFFROY Y. — Tumeurs carcinoïdes et carcinoïdoses (six observations). — *Acta. Gastro. Entero. Belg.*, 1961, 24, 4, 304-317.

68 — GEFFROY Y. — Essai de l'alpha méthyl dopa dans un cas de carcinoïdose. — *Path. Biol. (supplé. Sem. Hôp. Paris)*, 1962, 10, 1, 2, 75-77.

69 — GEFFROY Y. — La tumeur carcinoïde de l'intestin grêle. Etude clinique, biologique et évolutive. — *Act. Hép. Gastr. Entérol. Rouen.*, 1966, 2, 4, 252-268.

70 — GOBLE A., HAY D. et SANDLER M. — Acquired heart desease with argentaffin carcinomata. — *Brit. Heart. J.*, 1956, 18, 544-552.

71 — GOTTLIEB L., BROITMAN et VITALE. — Failure of endogenous serotonin to produce lesions of the carcinoïd syndrom. Studies on mouse mastocytoma. — *Arch. Path.,* 1960, 69, 77-81.

72 — GOLDSMITH B. — Periampullary carcinoïd of duodenum producing jaundice with successful local excision. — *Amer. J. Gastro.,* 1966, 46, 484-489.

73 — GUIDA P. — Zollinger-Ellison with interesting variations : report of twelve cases including one of carcinoïd of the duodenum. — *Amer. Journ. Surg.,* 1966, 112, 807-817.

74 — GUIVARCH M., VAINCHET O. et MOUCHET A. — A propos de six carcinoïdes dont trois sécrétants. — *Mém. Ac. Chir.,* 1969, 95, 1, 2, 3, 77-83.

75 — HAND A., McCORMICK W. et LUND G. — Malignant carcinoïd tumor. — *Amer. J. Clin. Path.,* 1958, 30, 47.

76 — HAVERBACK B. — Métabolisme de l'histamine dans le syndrome carcinoïdien. — *Gastr.,* 1962, 42, 6, 776-777.

77 — HAWLEY R. — A case of secondary carcinoïd tumors in both breats following excision of primary carcinoïd tumor of the duodenum. — *Brit. Journ. Surg.,* 1966, 53, 818-820.

78 — HEDINGER C. — Herzveränderungen bein Carcinoïdsyndrome. — *Verh. Dtsch. Path.,* 1958, 41, 394-397.

79 — HEDINGER C. et GLOOR R. — Metastasierende Dünndarmkarzinoïde Tricuspi-dalklappenueränderungen und Pulmonalstenose, ein neurs Syndrom. — *Schwerz. Med. Wschr.,* 1954, 84, 942-946.

80 — HERRINGTON J. — Perforation de la vésicule se présentant comme un cancer de la tête du pancréas, avec ictère et obstruction de l'évacuation gastrique, avec carcinoïde malin de l'iléon en tant que découverte fortuite. — *Am. J. Surg.,* 1965, 109, 4, 480-484.

81 — HOLSTI L. — Radiotherapeutic aspects of intestinal carcinoïd tumors. — *Radioclin (Basel),* 1967, 36, 165-177.

82 — HORSLEY D. et PREC O. — Chronic pulmonic and tricuspid stenosis with a cancerous argentaffinoma. — *Arch. Int. Med.,* 1956, 97, 806-813.

83 — HESS C. — The viewing box. Carcinoïd of the duodenum. — *Munn. Med.,* 1966, 49, 1275-1276.

84 — HUDSON H. — Signes radiologiques des tumeurs carcinoïdes du tractus gastro-intestinal. — *Am. J. Roentgenol.,* 1964, 91, 4, 833-839.

85 — JAMBON M. — Un cas de carcinoïdose. Essai de traitement par UML 491. Syndrome carentiel protido-vitaminique terminal. — *Montp. Méd.,* 1961, 104, 1, 26.

86 — JENKINS J. — Malignant argentaffinoma with cyanosis and pulmonary stenosis. — *Lancet,* 1955, 1, 331.

87 — JEZEWSKI Z. — Case of small intestine carcinoïd with metastases and carcinoïd syndrom. — *Wiad Lek.,* 1965, 18, 1457-1458.

88 — JONES W. — Serotonin release from carcinoïd tumors. — *Cana. Anasth. Soc. J.,* 1962, 9, 42.

89 — JOUANNEAU P. — Tumeur carcinoïde sécrétante à double localisation. Etude biologique, histologique et histophotométrique. — *Mém. Acad. Chir.*, 1965, 91, 13, 14, 397-402.

90 — JUNOD J.P. — A propos d'un cas récent de syndrome carcinoïdien. — *Rev. Méd. Suisse Roman.*, 1962, 82, 1, 53-58.

91 — KAHIL M. — La crise carcinoïdienne. — *Arch. Int. Méd.*, 1964, 114, 1, 26-28.

92 — KANGRGA N. — A propos of 3 cases of tumor of the small intestine. — *Med. Arh.*, 1965, 19, 33-40.

93 — KLEPPING C. — Un cas de carcinoïde du grêle. — *Pres. Méd.*, 1961, 69, 47, 46.

94 — KOBECKA-MOZOLEVSKA E. — Carcinoïd of the small intestine causing chronic obstruction. — *Pol. Tyglek*, 1967, 22, 681-682.

95 — KOJECKY Z. — Etudes histo-enzymatiques de la muqueuse intestinale dans les carcinoïdes malins. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1961, 50, 11, 1194-1196.

96 — KURPAT D. — On the clinical aspects of benign and malignant tumors of the small intestine. — *Zbl. Chir.*, 1965, 90, 1819-1826.

97 — LACERENZA C. — Les problèmes d'anesthésiologie dans le syndrome des tumeurs carcinoïdes. — *Minerva Anesth.*, 1962, 28, 12, 481-484.

98 — LARNI T. — Tumeurs carcinoïdes gastro-intestinales. — *Acta. Chir. Scand.*, 1962, 124, 5, 434-443.

99 — LAUB J. — Mechanical ileusdue to ileun carcinoïd. — *Zaerztl Fortbild*, 1965, 59, 799.

100 — LAUMONIER R. — La cellule chromaffine normale et pathologique. — *Path. Biol.*, 1964, 12, 1085.

101 — LAUMONIER R. — Notions actuelles sur la cellule entéro-chromaffine normale et pathologique. — *Act. Hép. Gast. Entérol. Rouen*, 1963, 2, 4, 275-284.

102 — LAUZER R. — Un cas de multiples tumeurs carcinoïdes de l'intestin. — *Union Méd. Canada*, 1963, 92, 2, 196-198.

103 — LEMBECK F. — 5 hydroxytryptamine in carcinoïd tumor. — *Nature*, 1953, 172, 910-911.

104 — LEBREUIL. — Tumeurs carcinoïdes. — *Thèse Montp.*, 1963.

105 — LEGER H. — Tumeurs carcinoïdes ovariennes bilatérales et carcinoïde du grêle. — *Bordeaux Chir.*, 1963, 3, 139-140.

106 — LEGER L. et CACHIN M. — Tumeur carcinoïde de l'intestin grêle avec métastases hépatiques. — *Mém. Acad. Chir.*, 1961, 8, 9, 10, 270-273.

107 — LEMONIER A. — Données actuelles sur la biochimie du syndrome carcinoïdien. — *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 1965, 40, 1, 18-23.

108 — LESCUT J. — Tumeurs carcinoïdes de l'iléon terminal. — *Sem. Hôp. Paris*, 1968, 44, 1957-1958.

109 — LEVAME M. — Etude au microscope électronique d'une tumeur carcinoïde du grêle avec hypersérotoninémie. — *Path. Biol.*, 1964, 12, 21-22.

110 — LEVINE R. — Pressor amines and carcinoïd flush. — *Ann. Int. Med.*, 1963, 58, 5, 818-828.

111 — LEVINE R. — Tumeurs carcinoïdes malignes. — *J.A.M.A.*, 1963, 186, 10, 905-907.

112 — LOEW D. — Late metastasizing small intestinal carcinoïd. — *Med. Klin.*, 1967, 62, 1017-1020.

113 — LOYGUE J. — Perforated ileal carcinoïd tumor. Necessary reintervention after limited excision of carcinoïd tumors. — *Acta. Hep. Gastr.*

Hôtel-Dieu, 1966, 2, 286-289.

114 — Mac CULLOUGH D. — Tumeurs carcinoïdes et syndrome carcinoïdien. — *Int. Surg. Dig.*, 1965, 74, 10, 432-433.

115 — Mac KUSIK V. — Carcinoïd cardio-vascular desease. — *Nature*, 1953, 172, 910-911.

116 — Mac DONALD H. — A study of 356 carcinoïds of the gastro-intestinal tract. — *Amer. J. Med.*, 1956, 21, 867.

117 — MALMEJAC J. — Action physiologique de la sérotonine. — *Sem. Hôp. Paris Path., Biol.*, 1964, 1122-1135.

118 — MARQUAND J. — A propos d'un cas de carcinoïde de duodénum. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1958, 47, 11, 1246-1254.

119 — MASFRAND M. — Contribution à l'étude des tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle. — *Thèse Lille*, 1959.

120 — MASON D. — Nouveaux aperçus sur le mécanisme du flush carcinoïdien. — *Ann. Int. Méd.*, 1966, 65, 1334.

121 — MATRAY F. — Technique de dosage de la sérotonine. — *Sem. Hôp. Paris Path. Biol.*, 1964, 1137-1140.

122 — MELMON K. et OATES J. — Implication of the kallicreine system in production of the carcinoïd ffush. — *J. Clin. Invest.*, 1964, 43, 1308.

123 — MELMON K. — Traitement de la malabsorption et de la diarrhée du syndrome carcinoïdien avec le désernil. — *Gastro. Entéro.*, 1965, 48, 1, 18-24.

124 — MENGEL C. — Manifestations cutanées du syndrome carcinoïde malin. Prurit sévère et taches orange. — *Ann. Int. Méd.*, 1963, 58, 6, 989-993.

125 — MENGEL C. — Action clinique et biochimique du cyclophosphamide chez les malades ayant un carcinoïde malin. — *Am. J. Méd.*, 1965, 38, 3, 396-404.

126 — MENGEL C. — Traitement du syndrome carcinoïdien. — *Ann. Int. Méd.*, 1965, 62, 3, 587-602.

127 — MOERTEL C. — Tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle. — *Cancer*, 1961, 14, 5, 901-912.

128 — MOERTEL C. — Association du syndrome carcinoïdien malin avec des tumeurs non carcinoïdes. *New England J. Med.*, 1965, 273, 5, 244-248.

129 — MOREAU J. — La bradykinine et ses dérivés. — *Rev. Méd. Norm.*, 1968, 10, 4, 255.

130 — MOUCHET A., MARQUAND J. et GUIVARCH M. — A propos d'un carcinoïde de l'estomac. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1965, 54, 3, 239-244.

131 — NASH D. — Malabsorption au cours d'un carcinoïde malin avec 5-HIAA normal. — *New York State J. Med.,* 1964, 64, 9, 1128-1131.

132 — NICOD J. — Carcinoïde de la parotide. — *Bull. Ass. Fr. Cancer,* 1958, 45, 214.

133 — OATES J. — Syndrome carcinoïdien et bradykinine. — *Lancet,* 1964, 7332, 514-517.

134 — OATES J. — Syndrome carcinoïdien et libération de bradykinine. — *J. Clin. Invest.,* 1966, 45, 173-178.

135 — O'SHEA R.F. — A case of multiple malignant carcinoïde tumors of the small bowel. — *Med. J. Aust.,* 1966, 2, 1103-1104.

136 — OSTERMULLER W. — Carcinoïd tumors of the small bowel. — *Arch. Surg. (Chicago),* 1966, 93, 616-619.

137 — PAGES A. — Contribution à l'étude des cellules de Feyrter. — *Biol. Méd.,* 1956, 484.

138 — PAGES A. — Tumeurs carcinoïdes. Bilan provisoire et perspective. — *Biol. Méd.,* 1967, 65, 421.

139 — PARAF A. — Tentatives de traitement médical du syndrome carcinoïdien. Revue générale et essais personnels. — *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie,* 1965, 40, 1, 33-42.

140 — PARAF A. — La cellule entéro-chromo-argentaffine, les tumeurs carcinoïdes et la carcinoïdose. — *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie,* 1965, 40, 1, 12-17.

141 — PEART W. — Carcinoïd tumors. — *Acta. Med. Scand.,* 1966, 179, 445, 371.

142 — PEDINIELLI L., QUILICHINI R. et DAUMAS B. — Les carcinoïdes du tube digestif (à propos de trois cas dont deux sécrétants). — *Marseille Méd.,* 1969, 7, 8, 591-597.

143 — PEDINIELLI L., PRADE P., NAYON C., PAYAN H. et JOUVE G. — De l'insolite en pathologie abdominale. A propos des guérisons et régressions spontanées des cancers. — *Marseille Chir.,* 1956, 18, 3.

144 — PELICIER Y. — Sérotonine et psychiatrie. — *Sem. Hôp. Paris Path. Biol.,* 1964, 1107-1109.

145 — PICARD R., PARRESSANT J., KERNESS J. et BRUNEAU Y. — Flush, crises asthmatiformes et diarrhéiques au cours d'un carcinoïde iléal avec métastases. — *Arch. Mal. App. Dig.,* 1958, 47, 1095-1113.

146 — PLETSCHER A. — La sérotonine comme médiateur de l'action de la réserpine sur le cerveau. — *J. Pharm. Exp. Ther.,* 1956, 116, 84.

147 — POLLOCK A. — Relief of flushing after resection of a secreting argentaffinoma. — *Brit. J. Surg.,* 1959, 46, 543.

148 — POSTLEVAIT R. — Gastro-intestinal carcinoïd tumors. — *Post-Grad. Med.,* 1966, 40, 445.

149 — POTET F. et BARGE J. — Cardiopathie des carcinoïdoses. Un cas avec métastases myocardiaques et atteinte des cavités gauches. — *Arch. Anat. Path.,* 1967, 15, 45-50.

150 — POTET F., SOULLARD J. et LAMBLING R. — Les carcinoïdes du rectum. Caractères anatomiques particuliers. Revue de la littérature

à propos de cinq observations. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1964, 53, 505-518.

151 — RAMBO G. et GORE I. — The syndrome of intestinal carcinoïd with massive hepatic metastasis and endocardial fibrosis with tricuspid and pulmonic stenosis ; its recognition and significance. — *Amer. J. Path.*, 1954, 30, 625.

152 — RAVINA A. — La sérotonine et ses antagonistes. — *Pres. Méd.*, 1962, 33, 1616.

153 — REED M. — Traitement des tumeurs carcinoïdes disséminées comprenant le cathétérisme de l'artère hépatique. — *New Engl. J. Med.*, 1963, 269, 19, 1005-1010.

154 — RITCHIE A. — Carcinoïd tumors. — *Amer. J. Med. Sc.*, 1956, 232, 311.

155 — RICHTER H. — EEG dans le syndrome carcinoïdien. — *Confinia. Neurol.*, 1962, 22, 2, 156-162.

156 — ROBERTS W. et SJOERDSMA A. — The cardiac disease associated with the carcinoïd syndrome (carcinoïd heart disease). — *Amer. J. Med.*, 1964, 36, 5.

157 — ROBERTS G. — Double intussusception in carcinoïd of the terminal ileum. — *Brit. J. Clin.*, 1966, 20, 83-85.

158 — ROBERTSON J. — Mechanism of facial flushes in carcinoïd syndrom. — *J. Med.*, 1962, 31, 103.

159 — ROBIN B. — Les carcinoïdes gastro-intestinaux. — *Conc. Méd.*, 1966, 88, 4, 499-506.

160 — ROTH M. — Carcinoïd of the rectum. A case report of radiosensitive of nodular metastases of the skin. — *Amer. J. Roentgen*, 1931, 84, 97.

161 — ROSEMBERG J. — Carcinoïd and other amine producing tumors. Progress in clin. — *Cancer*, 1966, II.

162 — SANDERS R. — Carcinoïde du tractus gastro-intestinal. — *Surg. Gyn. Obst.*, 1964, 119, 2, 369-380.

163 — SANSON. — Sérotonine et système nerveux central. — *Sem. Hôp. Paris Path. Biol.*, 1964, 1102-1105.

164 — SARLES H. — A propos d'un cas de carcinoïde. — *Marseille Méd.*, 1963, 100, 4, 300-304.

165 — SAUER W. — Diagnostic and clinical management of functional carcinoïds. — *J.A.M.A.*, 1958, 168, 139.

166 — SAVIER C. — Tumeurs carcinoïdes sécrétantes. Contributions à l'étude de leurs lésions cardio-vasculaires. — *Thèse Paris*, 1960.

167 — SCHACHTER M. — Kallicrin and vaso-dilatation in the salivary gland. Proceedings of the international Symposium on vasoactive peptides. — *Florence*, 1965, 275.

168 — SCHMID E. — Diagnostic du syndrome carcinoïdien. — *Bibl. Gastr. Ent.*, 1962, 5, 259-266.

169 — SCHONTHOL H. — Preuve de la présence de métastases dans le syndrome carcinoïdien. — *Strahlentherapie*, 1965, 126, 2, 185-191.

170 — SCHWABER J. — Augmentation du débit et défaillance cardiaque dans le syndrome carcinoïdien. — *Am. J. Méd.*, 1962, 32, 6, 846-853.

171 — SCHWARTZ C. — Carcinoïd tumor of the small intestine associated with acute gastro-intestinal hemorrhage. — *Amer. J. Surg.*, 1966, 111, 553-554.

172 — SCHWEIZER W., GLOOR F. et DUBACH V. — Carcinoïd heart disease with leftsided lesions. — *Circulation*, 1964, 29, 253.

173 — SETTE P. et STEGER C. — Contributo sperimentale allo studio della sindrome de carcinoïde sulle lesioni pareschimali nidotte por la somministraziona prolongata di serotomina associata con un inhibitore della mono-amino-ossidasi. — *Arch. Ital. Mal. App. Dig.*, 1963, 30, 509.

174 — SHORB P. — Carcinoïd tumors of the gastro-intestinal tract : on analysis of 70 cases. — *Am. J. Surg.*, 1964, 107, 329.

175 — SHORE P. — Interaction de la réserpine, sérotonine et de l'acide lysergique diéthylamide sur le cerveau. — *Science*, 1955, 122, 284.

176 — SHORE P. — Tumeurs carcinoïdes du tractus gastro-intestinal. Une analyse de 70 cas. — *Am. J. Surg.*, 1964, 107, 2, 329-336.

177 — SIMKO M. — Malignant carcinoïd of the small intestine with extremely accentuated endocardial lesions of the right ventricule. — *Brates Lek Lesty*, 1966, 46, 550-555.

178 — SCOTT H. — Primary tumors of the small intestine. — *Rev. Med. Chile*, 1965, 93, 716-720.

179 — SJOERDSMA A. — Sérotonine. — *New Engl. J. Med.*, 1959, 261, 181.

180 — SMITH A. — Aspects cliniques des malades atteints de syndrome carcinoïdien. — *Gast. Ent.*, 1965, 48, 6, 738-744.

181 — SNYDER S. — Circadion rhytm in peneal serotonin : effect of monoamino-oxydase inhibition and reserpine. — *Science*, 1965, 149, 542-544.

182 — SOULIE P., DI MATTEO S., VERNANT P. et SAVIER C. — Etude clinique et hémodynamique d'une observation de carcinoïde digestif compliqué de rétrécissements tricuspidien. — *Arch. Mal. Cœur*, 1960, 53, 1041-1055.

183 — SOULIE P. — Etude clinique et hémodynamique d'une observation de carcinoïde digestif compliqué de rétrécissement tricuspidien. — *Arch. Mal. Cœur et Vx*, 1961, 789.

184 — SOULIER. — Sérotonine et plaquettes. — *Sem. Hôp. Paris Path. Biol.*, 1964, 1098-1101.

185 — SPEIRS R. — Carcinoïds of the small bowel. — *Amer. J. Surg.*, 1965, 110, 780-785.

186 — STACEY R. — Malignant carcinoïd tumors. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1967, 50, 40.

187 — STARK S. — Tumeur carcinoïde de l'iléon simulant cliniquement et radiologiquement l'iléite terminale. — *Gast. Ent.*, 1961, 40, 6, 813-817.

188 — STEGER C. — L'anesthésie dans la chirurgie du syndrome carcinoïdien. — *Minerva Anest.*, 1964, 30, 4, 127-133.

189 — STETSIUK A. — On carcinoïd of the small intestine. — *Klin. Med. (Moskva)*, 1966, 44, 138-139.

190 — Sylvain BLONDIN, LUBETZKY et MASSON. — Tumeur carcinoïde du jéjunum avec métastases hépatiques. Une maladie endocrinienne métabolique : la carcinoïdose de Waldenstrom. — *Mém. Acad. Chir.,* 1960, 86, 724-727.

191 — SZANTO I. — Sur les problèmes cliniques et anesthésiologiques posés par les tumeurs carcinoïdes de l'enfant. — *Ann. Chir. Inf.,* 1963, 4, 4, 373-376.

192 — TAVERNIER C. — Radiologie dans les tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle. — *Act. Hép. Gastr. Hôtel-Dieu,* 1966, 2, 271-274.

193 — TAUBERT G. — On the clinical studies of small intestine tumors. — *Bruns Beitr Klin Chir.,* 1966, 212, 27-46.

194 — THOMPSON J. — Zollinger-Ellison syndrom in a patient with multiple carcinoïd-islet cell. tumors of the duodenum. — *Amer. J. Surg.,* 1968, 115, 177-184.

195 — THORSON A. — Studies on carcinoïd desease. — *Acta Med. Scand.,* 1958, suppl. 334, 1.

196 — THORSON A., BJORCK G., BJORKMAN G. et WALDENSTROM J. — Malignant carcinoïd of the small intestine with metastases to the lever valvular desease of the right side of the heart, peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and on unuseral type of cyanosis : a clinical and pathological syndrom. — *Amer. Heart J.,* 1954, 47, 795.

197 — THORSON A., HANSON A., PERNOW B. et WALDENSTROM J. — Carcinoïd tumor with in ovarian terotoma in a patient with the carcinoïd syndrom (carcinoïdose). Clinical picture and metabolic studies before and after total resection of the tumor. — *Acta. Med. Gland.,* 1958, 161, 495-505.

198 — TOURNIAIRE A. — Observation de carcinoïde intestinal avec lésions orificielles du cœur droit. — *Act. Mal. Cœur,* 1961, 54, 7, 799-806.

199 — TRAINAC F., LEGER M. et LABORDIE J. — Carcinoïde du grêle avec métastases hépatiques et rétrécissement pulmonaire. — *Arch. Mal. App. Dig.,* 1958, 47, 1082-1094.

200 — TSOUKAS E. — Radiological notes. Carcinoïd tumor of the small bowel (2 cases). — *J. Mount Sinaï,* 1965, 32, 689-693.

201 — URELES A. et MURROY M. — Results of pharmacologie treatment in malignant carcinoïd syndrom. — *New Engl. J. Med.,* 1962, 267, 435.

202 — VAETH J. et ROUSSEAU R. — Radiation reponse of carcinoïd of the rectum. — *Amn. Roentgen,* 1962, 88, 967.

203 — VERLEY J. — Les tumeurs carcinoïdes bronchiques et intestinales de l'homme. Etude au microscope électronique. — *Zeit. Für Krebsforsch.,* 1965, 66, 503-516.

204 — VERLEY J. — Etude au microscope électronique d'une tumeur carcinoïde du grêle avec hypersérotoninémie. — *Path. Biol.,* 1964, 12, 1153.

205 — VHERNOMORDIKOVA M. — Carcinoïd of the small intestine recognized roentginologically. — *Vop. Onkol.,* 1967, 13, 87-89.

206 — VILOTTE et MOUCHET. — Maladie de Crohn révélée par une fistule vésico-intestinale et associée à une tumeur carcinoïde du grêle. — *Sem. Hôp.,* 1969, 45, 23, 1620-1624.

207 — VROOM F. — Recherches sur différents composés susceptibles d'exercer une action antisérotonine chez un malade atteint de syndrome carcinoïdien. — *Ann. Int. Méd.*, 1962, 56, 6, 941-945.

208 — WALDENSTROM J. — Diagnostic and pathology of carcinoïde. — *Gastr. Ent.*, 1956, 86, 451.

209 — WALDENSTROM J. et YUMBERG E. — Studies on the functional circulatory influence from metastasizing carcinoïd tumors and their possible relation to enteramine production. — *Acta. Med. Scand.*, 1955, 152, 293.

210 — WEICHERT R. — Carcinoïd-islet cell. tumors of the duodenum. — *An. Surg.*, 1967, 165, 660-669.

211 — WELTI J. et SAVIER C. — Les cardiopathies carcinoïdes : étude hémodynamique de deux cas. — *Arch. Mal. Cœur*, 1961, 54, 525.

212 — WILLIAMS E. — Classification des tumeurs carcinoïdes. — *Lancet*, 1963, 7275, 238-239.

213 — WILSON H. — The malignant carcinoïd syndrom : massive lever resection for symptomatic relief. — *Amer. J. Surg.*, 1959, 25, 567.

214 — WILSON H. — Tumeurs carcinoïdes. Une étude de 78 cas. — *Am. J. Surg.*, 1963, 105, 1, 35-39.

215 — ZEITLIN I. — Les 5-hydroxy-indoles et les kinines dans les syndromes "dumping" et carcinoïdien. — *Lancet*, 1966, 2, 986-991.

216 — ZUCKER M. — Disparition rapide de la sérotonine marquée C14 dans les plaquettes des malades présentant un syndrome carcinoïdien. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1964, 63, 1, 137-146.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.